Die Galle- und Pankreassekretion nach Erkrankungen und Operationen des abführenden Gallengangsystems

SIGRUN T. EHRLY

1968

Dissertationsdruck F. Frank, 8 München 13 Zieblandstr. 39 Tel. 597 397

Aus der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses
München rechts der Isar
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Maurer

DIE GALLE- UND PANKREASSEKRETION NACH ERKRANKUNGEN UND OPERATIONEN DES ABFÜHRENDEN GALLENGANGSYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Sigrun T. Ehrly
aus
Hessheim/Pfalz

1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Maurer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. Zenker
Dekan:	Prof. Dr. F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung:	9. 1. 1968

UNIV. LEIDEN BIBL.

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

DIE GALLE- UND PANKREASSEKRETION NACH ERKRANKUNGEN UND OPERATIONEN DES ABFÜHRENDEN GALLENGANGSYSTEMS

Seite

Einleitung. 1

Hauptteil: A. Gallenblase und Gallenwege 3

I. Anatomie: Lage, Größe, Schleimhaut, Blut-und Nervenversorgung, Lymphbahnen. 3

II. Histologie: Schichten der Gallenblasenwand, Muskulatur, elastische Elemente. 7

III. Physiologie: 9

1. Füllung und Entleerung der Gallenblase. 9
2. Steuerung der Gallenblasenmotilität 12
3. Konzentrations- und Absorptionsfunktion der Gallenblase. 14
4. Sekretorische Tätigkeit der Gallenblase. 16
5. Nebenfunktionen. 17
6. Druckverhältnisse im Gallensystem. 18

B. Die Galle. Bildung, Zusammensetzung und Wirkung: 19

I. Anatomische Vorbemerkungen. 19

II. Die Gallebildung in der Leber. 20

III. Der Sekretionsdruck der Galle. 23

IV. Beeinflussung der Galleproduktion. 24

V. Eigenschaften und Zusammensetzung der Galle. 26

1. Lebergalle - Blasengalle 27
2. "Weiße Galle" 27
3. Chemische Zusammensetzung der Galle. 28
   a) Bilirubin und seine enterohepatischer Kreislauf 29
   b) Anorganische Bestandteile 31
   c) Aminosäuren und N-haltige Abbauprodukte 32
   d) Proteine und Mucine 32
   e) Kohlehydrate und Enzyme 33

Seite

f) Lipide, Phosphatide und Cholesterin 34
g) die Gallensäuren 37

VI. Die Rolle der Galle in der Verdauung. 46

VII. Die Ausscheidung exogener Stoffe in der Galle. 47

VIII. Gallensteine. 48

IX. Galle - Zucker. 48

X. Galle - Serum. 49

C. Die Beziehung zwischen Galle und Pankreas. 53

I. Postoperative Störungen nach Eingriffen am Gallensystem. 53

II. Gallereflux als Ursache der Pankreatitis. 54

III. Gallenerkrankungen - Pankreasaffektionen. 55

IV. Die Fettabsorption bei Galle- und Pankreaserkrankungen. 57

V. Die Fettverdauung nach Teilresektion des Pankreas. 58

VI. Galle als Reiz für die Pankreassekretion. 58

Zusammenfassung 61

Literaturverzeichnis 65

EINLEITUNG

10 % der deutschen Bevölkerung leiden an Gallensteinerkrankungen, die bei einem Viertel der Patienten mit chronischer Pankreatitis einhergehen. In den meisten Fällen heilt diese Begleitpankreatitis nach einer erforderlichen Operation an den abführenden Gallengängen (Cholecystektomie, Choledochoduodenostomie, Sphincterotomie) aus. Dabei darf jedoch nicht übersehen werden, daß jede Gallenoperation eine Störung des normalen sekretorischen Gallehaushalts ermöglicht. Besonders durch die Cholecystektomie wird die Physiologie der Gallesekretion gestört, und es kommt immer wieder zu postoperativen Beschwerden, die ursächlich auf eine Dysfermentie zurückzuführen sind.

Beschwerden nach Gallenwegsoperationen werden zwischen 5 und 45 % angegeben (SCHÖNDUBE). Ein großer Anteil davon beruht auf postoperativen Steinrezidiven, Cholangitiden und Stenosen der abführenden Gallengänge. Wenn diese Erkrankungen ausgeschlossen werden können, ist anzunehmen, daß die Beschwerden verursacht werden durch 1.) anatomische Besonderheiten, die den Transport der Galle verändern, 2.) funktionelle Störungen an den Muskelapparaten der Gallenwege, d.h. der Sphincteren oder der Gallenblase selbst, 3.) eine von der Norm abweichende Beschaffenheit der Galle, die entweder schon von der Leber oder in den Gallenwegen verändert wird (Dyscholie).

Die postoperativen anatomisch-funktionellen und physiologisch bedingten Störungen des Gallengangsystems und der Gallesekretion, sowie die sekundär begleitenden Pakreaserkrankungen sind unter Berücksichtigung der neueren Literatur Thema dieser Arbeit.

A. GALLENBLASE UND GALLENWEGE

I. ANATOMIE

Entwicklungsgeschichtlich stammen Gallenblase und Pankreas vom Intestinum ab; deshalb wäre es nicht überraschend, wenn auch in ihrer Regulation einige Faktoren gemeinsam wären.
Die Gallenblase liegt im rechten Hypochondrium. Sie ist ein etwa 8 - 10 cm langes birnenförmiges Hohlorgan, dessen corpus der facies visceralis der Leber anliegt. Mit ihr ist die Gallenblase durch Bindegewebe verbunden und durch Peritoneum gut fixiert. Der nicht mit der Leber verwachsene Fundus ist dementsprechend beweglich. Das relativ enge Collum hat beim Erwachsenen einen winkeligen Verlauf und

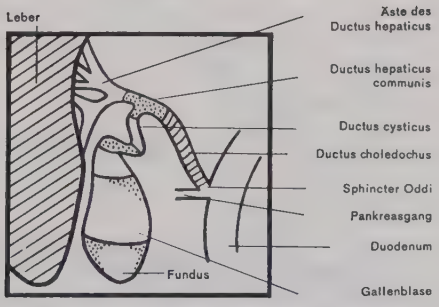


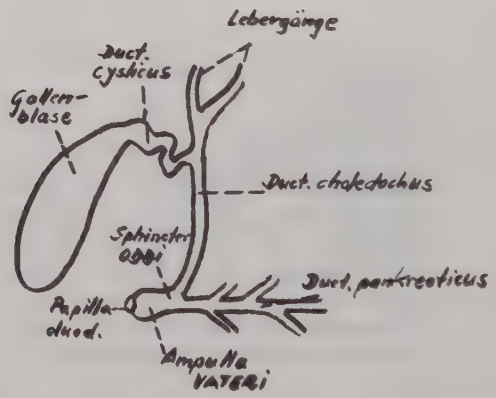
Abb. 3 Schema der extrahepatischen Gallenwege nach ASCHOFF

ist deshalb für Obstruktionen und Knickungen prädestiniert. Die Collumgegend wird nach innen durch 3 Falten begrenzt, von denen die Valvula major die wichtigste ist, und die nicht selten ein unvollständiges muskulöses Diaphragma bildet (122).

Die zweite Falte ist nur eine wenig entwickelte Schleimhautduplikatur während die dritte, meist aus spiralförmigen Mucosaläppchen (102) gebildete Heister'sche Klappe am Übergang zum Ductus cysticus sitzt. Sie beeinflußt nach WRIGHT nicht bemerkenswert den Gallenfluß in oder aus der Gallenblase. LÜTKENS dagegen beschreibt hier eine histologische Formation mit Sphinktereigenschaften, zwischen

Ductus cysticus und Collum gelegen. Der Ductus cysticus, der zwischen 1 und 10 cm lang ist, hat einen Durchmesser von 1-3 mm und ist in ein proximales valvuläres und ein distales glattes Segment gegliedert. Sein Verlauf ist sehr verschieden und CAROLI beschreibt sogar einen Fall, bei dem als Ursache für eine Dyskinesie der Gallenwege, der Ductus cysticus wie eine Haarnadel gebogen und so vom gleichen Bauchfellüberzug bedeckt war wie der obere Pol der Gallenblase.

In der Nähe des Leberhilus stößt der Ductus cysticus im rechten Winkel auf den Ductus hepaticus communis und bildet mit ihm von hier ab den Ductus choledochus als Hauptableitungsweg des Gallensystems. Der Durchmesser des Ductus choledochus beträgt normalerweise 4-5 mm und nimmt ab, je mehr er sich dem Duodenum nähert. Er mündet am inneren Rand der pars descendi duodeni, etwa 3-4 cm vom Pylorus entfernt; seltener weiter oben, was dann den Gallereflux erleich-



Anatomie des Galletrakts
(Barclay, Digestive Tract, Cambridge)

tert. Das untere Segment des Ductus choledochus durchbohrt schräg die Muskelschichten des Duodenums und ist insofern besonders wichtig, weil es durch seinen Aufbau den duodenobiliären Rückfluß verhindern kann. Es mündet in die unter der Schleimhaut gelegene Ampulla hepatopancreatica meist zusammen mit dem Ductus pancreaticus. Ductus choledochus und Ductus pancreaticus sind an ihrer gemeinsamen Mündung ins Duodenum, der der Papilla duodeni major, mit einer Schicht glatter Muskelfasern umgeben, die einen echten Schließmuskel, den Sphinc-

ter ODDI bilden. Der Ductus pancreaticus hat an seinem terminalen Segment außerdem noch einen eigenen Schließmuskel. Im Falle eines Krampfes des Sphincter ODDI kann trotzdem Galle ins Pankreassystem eintreten, was oft als Ursache der akuten Pankreatitis angesehen wird. Es sollen dann Pankreasfermente aktiv werden, die die Bauchspeicheldrüse selbst andauen. Dagegen steht die Tatsache, daß erstens die Galle das Trypsinogen nicht aktiviert und zweitens der Sekretionsdruck des Pankreas höher ist als derjenige der Leber. Nachgewiesen ist die sekundäre Pankreatitis nur bei Papillen - Ca., nachdem es zum Klaffen der Papille mit dauerndem Gallefluß kam (133). Trotzdem wird Galle bei der Autopsie gesunder Menschen oft im Pankreasgang gefunden und Amylase in fast 90 % der Gallenblasen nach Cholecystektomie (102).

Die Papilla duodeni major existiert nur in 50 % der Fälle. Fehlt sie, dann bildet das terminale Segment des Ductus choledochus einen sich zunehmend verengenden Gang, und der Pankreasgang mündet meist über dem Ductus choledochus direkt ins Duodenum. Im ganzen sind die Variationen der Einmündung sehr verschieden, sodaß der Rückstau der Galle an der Papille oft auch zur Stauung von Pankreassekret führt (102). Der Fundus der Gallenblase ist vollständig von Peritoneum bedeckt, der Corpus nur an der unteren und den lateralen Flächen, und das Collum liegt in einer von der Leber ausgehenden Falte, die die Blutgefäße der Gallenblase enthält. Die Peritonealblätter setzen sich nach oben in das Peritoneum der facies visceralis der Leber und nach links in das Omentum minus fort. Normalerweise vereinigen sich beide Bauchfellblätter an der facies inferior der Gallenblase.

Die innere Oberfläche der Gallenblase zeigt ein Relief von netzförmigen Schleimhautfalten, die wabenartige, bei Ausdehnung der Gallenblase verschwindende Logen bilden (plicäe tunicae mucosae). Im Bereich des Collum vesicae felleae kommen dagegen nur 2 große Falten vor, die nach BROCA das Infundibulum von der Gallenblase trennen.
Die arterielle Blutversorgung erfolgt durch die A. cystica, die vom Ramus dexter der Art. hepatica abzweigt. Unter der Schleimhaut wird ein reiches arterielles Netz gebildet, aus dem verticale Äste entspringen. Sie setzen sich über feine Schlingen in die venösen Kapillaren fort, die in das submucöse venöse Netz zurückkehren.
Die venöse Versorgung geschieht erstens über die oberflächlichen Gefäße, die zur unteren Hälfte der Gallenblase gehören und in den rechten Ast der Vena portae münden, und zweitens durch die tiefen Venen, die das Blut der oberen Gallenblasenhälfte ableiten, in die Leber eindringen, und sich mit deren Kapillaren verbinden.

Die Gallenblase wird reichlich von 3 Lymphgefäßgeflechten versorgt: einem subserösen, einem muskulären und einem submukösen, das sich zu ausgesprochenen Lymphknötchen verdichtet. Die Lymphgefäße gelangen fast ausschließlich zu 2 Lymphknoten: Zum MASSAGNI'schen Lymphknoten des Collum und zum Lymphknoten des Foramen epiploicum, der über dem Ursprung des Ductus choledochus liegt. Zwischen den Lymphgefäßen der Gallenblase und denen der Leber gibt es nach BRINKER Verbindungen. Zu denen des Pankreas, des Blinddarms und der Appendix konnten keine nachgewiesen werden.

Die Innervation der Gallenblase erfolgt durch die vom Plexus coeliacus und der chorda N. vagi herkommenden beiden Plexus hepaticus anterior und posterior. Ersterer folgt dem Verlauf der A. hepatica und gibt Fasern an den Ductus choledochus ab. Der Plexus hepat. post. verläuft an der dorsalen Seite der Gallenwege und folgt dann dem Verlauf der Vena portae. Aus ihm entspringt der N. post. des Duct. choledochus, der diesen und die Gallenblase versorgt. Es gibt also durch Fasern des N. vagus eine motorische Innervation und durch Elemente des Sympathikus eine Steuerung und Kontrolle der Kontraktilität der Gallenwege. Die Innervation der intrahepatischen Gallenwege, der glatten Muskulatur und der Schleimhaut der Gallenblase, besorgen intramuskuläre und submuköse Nervenfasergeflechte. Nervös sehr gut versorgt ist die Collumgegend der Gallenblase, der proximale Teil des Ductus cysticus und das untere Stück des Duct. Cholecochus. J.T. NICOLAESCU beschreibt außerdem eine besonders ausgeprägte Innervation am Sphincter ODDI durch Mikroganglien, die zwischen den glatten Muskelfasern liegen und besonders an den duodenalen Mündungen von Duct. choled. und pancraticus vorkommen. Die von der Gallenblase und den extrahepatischen Gallenwegen ausgehenden sensiblen Fasern, laufen auf sympathischen Bahnen rechts in Höhe der Grenzstrangganglien von Th_5 - Th_9 ans Rückenmark. Nach JANDOLO gibt es noch andere Nervenbahnen zum Rückenmark, die sich auf beiden Seiten zwischen Th_5 - Th_{10} erstrecken. Auf diese Weise ließen sich die oft ungewöhnlich lokalisierten Galleschmerzen erklären: Die sensible Innervation ist zwar rechtsbetont, aber trotzdem doppelseitig vorhanden. Der schmerzhafte rechte Zervikalpunkt, der bei Erkrankungen der Gallenblase typisch ist, erklärt sich durch ihre sensiblen Verbindungen mit dem Plexus coecalis und den entsprechenden rechten und linken Ganglien. Die motorische Innervation des Sphincter ODDI ist noch umstritten. MALLET-GUY glaubt sie ganz dem Parasympathikus zuschreiben zu können, während andere Autoren wie WESTPHAL und MIRIZZI, von einer parasympathischen Innervation des oberen Teils und einer sympathischen des unteren Teils des Sphincters sprechen.

II. HISTOLOGIE

Die Gallenblasenwand wird von 5 Schichten gebildet: Aus der Mucosa (Epithel und Corium), Musculosa, Fibrosa, Subserosa und Serosa. Die Mucosa wird erstens von den eigentlichen Epithelzellen gebildet, die fast die gesamte Oberfläche der Gallenblase einnehmen, und zweitens aus vereinzelten kelchförmigen Zellen, die fast nur in Collumnähe vorkommen und echtes Mucin absondern. Die prismatischen Epithelzellen sind reich an Chromatin, Protoplasma und Lipoiden. An ihrer freien Oberfläche sind sie von Pseudomucin bedeckt, einem phosphorreichen Nukleoalbumin, dem das schleimige Aussehen der Blasengalle zuzuschreiben ist. Ganz ähnlich reich an Schleimdrüsen ist die Schleimhaut der Gallenwege. Hier sitzen die Drüsen besonders zahlreich an den radial angeordneten Falten der Choledochusschleimhaut.

Unter dem Gallenblasenepithel liegt an Stelle einer Submucosa eine Schicht mit netzförmigen Muskelfasern, Bindegewebszellen, Mastzellen und Lymphocyten, die ungefähr einer Muscularis mucosae entspricht. Sie enthält am Collum tubuläre Drüsen, die als aberrante Drüsen des Duct. Cysticus angesehen werden, da sie dort massenhaft vorkommen. Sie vermehren sich in pathologischen Fällen noch so stark, daß sie sogar im Corpus und Fundus der Gallenblase auftreten können. Daneben gibt es einfache Einstülpungen der Mucosa, die durch die Muskelwand bis in die Subserosa vordringen und oft so groß sind, daß sie sich bei der Cholecystografie wie eine um die Gallenblase gelegte Perlschnur darstellen. Es wurden bisher 14 Fälle von sog. "Perlschnurgallenblasen" beschrieben (100, 125). Diese auffallenden Einstülpungen der Mucosa werden oft irrtümlich als LUSCHKAE'sche Gänge bezeichnet. Die eigentlichen LUSCHKAE'schen Gänge sind dagegen aberrante Gallengänge, die vor allem an der Fossa vesicae felleae auftreten und mit extrahepatischen Gallengängen anastomosieren. Sie können nach der Cholecystektomie Cholerrhagien begünstigen.

Die Tunica musculosa der Gallenblase besteht aus regellos gekreuzten Muskelfasern, die am Fundus stärker entwickelt sind. Am Collum und am Infundibulum vesicae felleae herrschen circuläre Fasern vor.

Die Fibrosa der Gallenblasenwand ist eine dünne elastische Bindegewebsschicht, in der die Blutgefäße verlaufen. Sie sind auf diese Weise bei starker Dehnung der Gallenblase sehr gut geschützt. Die Subserosa ist dicker und lockerer als die Fibrosa. Die extrahepatischen Gallenwege sind von nur einzelnen glatten Muskelfasern umkleidet. Am duodenalen Ende des Duct. choledochus verdichten sie sich und

helfen mit, den autonomen Sphincter ODDI zu bilden, der nach der heute verfochtenen Theorie von ALFREDO NEGRI aus folgenden 3 Teilen besteht: Erstens einem eigenen Sphincter der Papilla duodeni, aus circulären und longitudinalen Fasern aufgebaut; zweitens einem eigenen Sphincter des Choledochus, bestehend aus einem unteren circulärem Teil, der bis zum oberen Pol der Papilla duodeni reicht und aus einem etwas höher liegenden oberen Abschnitt. Außerdem soll es noch drittens einen unvollständigen Sphincter geben, der das terminale Ende des Duct. pancreaticus umfaßt. Nach der Meinung anderer Autoren scheint direkt am Ostium duodenale kein eigentlicher Schließmuskel zu sein (98). Die schwachen Ringmuskelfasern der Papille verflechten sich nach ihrer Meinung mit der Darmmuskulatur und bilden so die Mündung ins Duodenum. Klappenartige Schleimhautfalten im Choledochus und Pankreasgang wirken, wie auch der schräge Durchtritt durch die Darmwand als Ventil, und dort vorhandene Venen stellen bei Schwellung einen Sperrkörper dar. (Beim Frosch nachgewiesenermaßen mit Stase (132)). Diese Mechanismen verhindern das Eindringen von Darminhalt in den Choledochus selbst bei hohem Druck. Sie können aber auch Ausgangspunkt vieler pathophysiologischer organischer und funktioneller Störungen des Gallenblasensystems sein. Am Duct. hepaticus und besonders am Duct. choledochus findet man auffallende, längselastische Elemente, die zusammen mit der Duodenalperistaltik mehrmals pro Minute, wie bei einer Melkbewegung, die Galle aus der Papille treiben. Dieser Vorgang ist von verschiedenen physiologischen Faktoren abhängig und medikamentös beeinflußbar. Er ist dagegen nicht gekoppelt mit der Funktion der Gallenblase!

CREMA und Mitarbeiter (32) prüften an isolierten Choledochusendstücken von Kälbern die Wirkung verschiedener natürlicher Stoffe. Acetylcholin bewirkte eine etwa gleich verteilte Kontraktion von Längs- und Ringmuskulatur; Andrenalin setzte den Tonus der Längsmuskulatur herauf und bewirkte gleichzeitig eine Kontraktion der Ringmuskulatur; Histamin und Serotonin ergaben beide eine prompte Kontraktion der gesamten Muskulatur und besonders der Sphincter ODDI, während Cholecystokinin in den meisten Fällen zur Erschlaffung der Ring- und in wenigen Fällen der Längsmuskulatur führte.

III. PHYSIOLOGIE

1) Füllung und Entleerung der Gallenblase

Die dünnwandige Gallenblase, deren Abfluß durch den Sphincter ODDI geregelt wird, faßt maximal 50 ccm Galle beim Menschen. Nach C.H. MAYO kann ihr Fassungsvermögen unter physiologischen Umständen das dreifache betragen, ohne bei der betreffenden Person eine besondere Schmerzempfindung hervorzurufen. PAVEL dagegen hält eine solche Füllung nur in pathologischen Zuständen für möglich.

Während einer Fastenzeit steigt der Tonus des Sphincter ODDI so weit, daß er einem Druck von 30 cm Galle widerstehen kann. Die Leber produziert kontinuierlich Galle weiter. Wenn in den ausgedehnten Gallegängen der Druck ansteigt, beginnt Galle in die Gallenblase abzufließen. Dort wirt sie gespeichert bis sie bei der nächsten Mahlzeit benötigt wird. Während der Verdauungsperiode erschlafft der Sphincter ODDI, und gleichzeitig kontrahiert sich die Gallenblase. Bei Verlegung der Gallengänge und Rückstau von Galle in die Leber erfolgt eine hohe Resorption der Galle ins Blut. Eine übermäßige Dehnung der Gallenblase soll die Lebersekretion hemmen.

Die Gallenblase besitzt kontraktile Eigenschaften. Dadurch, daß ihre Kontraktionen auf ein flüssiges inkompressibles Milieu wirken, wird die von der Muskelschicht ihrer Wand entwickelte Kraft besser ausgewertet als die des Verdauungstrakts, da sie einen tonischen, systolischen Charakter hat (145).

Die Entleerung der Gallenblase erfolgt in zwei Formen: 1.) in langsamen Kontraktionen, die sich in einer halben bis zwei Stunden entwickeln und 2.) in kleinen, zwei bis drei mal pro Minute ablaufenden Entleerungswellen. Der reticuläre Aufbau der Gallenblase vermag bei der Kontraktion eine Veränderung sämtlicher Durchmesser zu bewirken. Ch. DEBRAY und Mitarbeiter beschreiben eine rasche Kontraktion, die sich vom Fundus auf das Infundibulum zu bewegt und in zwei Phasen abläuft: einer globalen und einer parzellaren amödoiden Kontraktion der Gallenblase. Dieser Theorie würde der Existenz von peristaltisch ablaufenden Bewegungen widersprechen.

Für den Choledochus und besonders den Sphincter ODDI nimmt PAVEL (122) drei Kontraktionstypen an. a) die Kontraktion pylorischen Typs, b) die globale Kon-

traktion mit parallelen Rändern und c) die antiperistaltische Kontraktion. Die entgegengesetzte Theorie betrachtet die Erschlaffung des Sphinters als einen Vorgang, vom oberen Pol des Choledochus zum Duodenum sich kegelförmig ausbreitend. Die Peristaltik des Duodenums kann nach dieser Meinung die Öffnung-, und die antiperistaltische Bewegung die Schließung des Sphincter ODDI verursachen (121). Die Dauer der Kontraktion der Gallenblase und -wege ist von der vegetativen Gleichgewichtslage eines jeden Patienten abhängig. Bei Vagotonikern und Ulcuskranken ist die Kontraktionszeit kleiner und die Kontraktionsdauer länger als bei vegetativ ausgeglichenen Menschen.

Die normale Gallenblasenkontraktion wird durch einen Reflex ausgelöst, der durch den Übertritt des Chymus ins Duodenum entsteht. Auch ein Unterdruck im Duodenum wirkt cholekinetisch (133). Die Auslösung des vesikulären Reflexes wird von PAVEL den Albumosen, den Peptonen und der verdünnten Salzsäure zugeschrieben. Die Rolle der Salzsäure wurde von IVY und OLDBERG als Reiz für die Bildung von Cholecystokinin beschrieben, das ins Blut resorbiert wird und so humoral die Gallenblasenkontraktion auslöst. Auch nach eiweiß- oder fettreicher Nahrung wird Cholecystokinin (CCK) freigesetzt. Es kann experimentell aus dem oberen Teil der Duodenalschleimhaut gewonnen werden. Da es fast immer zusammen mit Pankreozymin auftritt, wird es von einigen Autoren als identisch mit ihm bezeichnet. Dafür spricht, daß es auch aus dem Duodenum von Tieren gewonnen wurde, die keine Gallenblase haben (102).

Eiweiß- und fettreiche Nahrung (Eigelb!) und besonders warmes Öl wirken stark cholekinetisch, während der stärkste Sekretionsreiz wohl von der Anwesenheit der Gallensäuren im Duodenum ausgeht.

Eine Erschlaffung der Gallenblase tritt im allgemeinen bei chemischer oder elektrischer Reizung des übrigen Verdauungstraktes auf. Eine Ausnahme bildet das Coecum, nach dessen Reizung sich eine reflektorische Kontraktion der Gallenblase zeigt (ROTHMAN).

Die Füllung der Gallenblase ist ein passiver konstanter Vorgang. Sie erfolgt durch die Erschlaffung der Gallenblasenmuskulatur und durch den nach Schließung des Sphincter ODDI entstandenen Druck im Ductus choledochus. Dies wird bewiesen durch die Tatsache, daß nach experimenteller Resektion des Shincter ODDI keine Füllung der Gallenblase mehr erfolgt. Wahrscheinlich entsteht außerdem nach Entleerung der Gallenblase durch die Muskelentspannung ein Sog. Er verursacht zusammen mit dem Choledochusdruck eine erneute Füllung. Die Valvula spiralis

HEISTERI verzögert die Druckübertragung zwischen Gallenblase und Gallenwegen und hemmt außerdem den osmotischen Ausgleich zwischen Blasen und Choledochusgalle.

Die Entleerung der Gallenblase wird von verschiedenen Autoren recht unterschiedlich gedeutet. ROST und PAVEL sprechen von einem "gegensätzlich funktionellen Verhalten" von Gallenblase und Sphincter ODDI; d.h. bei Kontraktion der Gallenblase öffnet sich automatisch der Sphincter und die Galle gelangt ins Duodenum. HABERLAND und Mitarbeiter konnten bei ihren Versuchen allerdings nie bei der Erschlaffung des Sphincter ODDI direkt Kontraktionen der Gallenblase beobachten. Sie betrachten es deshalb als nicht berechtigt, aus dem Fehlen des Gallenblasenreflexes auf einen Kontraktionsausfall der Vesica felleae (z.B. in Folge von Dyskinesien) zu schließen. Andere Autoren (133) betrachten den Tonus und die Peristalik des Darms als ausschlaggebende Komponente sowohl für die Galle- als auch für die Pankreassaftausschüttung ins Duodenum: Die Peristaltik des Duodenums ergibt einerseits einen Saugeffekt und vermehrt andererseits die Aktivität der Papille. Die Galleausstoßung erfolgt durch Ablauf eines Kontraktionsrings, der von der Papillenbasis über das Divertikulum VATERI bis zur Spitze läuft. Die Papille erhebt sich blumenkohlartig gefältelt über das Niveau der Darmschleimhaut, erschlafft dann blitzartig und der Gallestrahl schießt ejakulationsartig ins Duodenum (133). Dieser Vorgang an der Papille wird durch eine vorüberziehende Kontraktionswelle der Darmwand ausgelöst. Darm und Papille erschlaffen gleichzeitig und krampfen gleichzeitig nach Acetylcholingabe. Es konnte histologisch nachgewiesen werden, (s.o.), daß die die Papille umlaufenden Muskelfasern mit der Darmmuskulatur in Verbindung stehen. Je schräger der Ductus choledochus die Darmwand durchbohrt, desto schwächer ist die Papillenmuskulatur entwickelt.

Eine Gruppe von Wissenschaftlern verteidigt die Theorie der Unabhängigkeit zwischen der Tätigkeit des Sphincter ODDI und der duodenalen Motilität (13, 122), obwohl andererseits Koliken nach Cholecystektomie eindeutig als simultaner Spasmus des Sphincter ODDI und des Duodenums betrachtet werden. Experimentell wurde von ELMAN und Mc. MASTER während der Passage von Speisen durch das Duodenum eine Verminderung des Widerstands des Sphincter ODDI im Augenblick der Gallenblasenkontraktion festgestellt. PAVEL tritt strikt für eine eigene Peristaltik des Sphincter ODDI und des Ductus choledochus ein, während neuere Forschungen keine sichere Peristaltik der Gallenwege zeigen konnten (133). Sie lassen dagegen annehmen, daß intraabdominelle Druckänderungen, durch Atmung und Darmbewegungen beispielsweise, eine rhythmische Lumen-, Druck- und Strömungs-

veränderung des Choledochus verursachen, und dadurch eine Peristaltik vorgetäuscht wird.

Die Galleausschüttung in den Darm wird hauptsächlich wohl von der Duodenalmotorik gesteuert, nachdem der Sekretionsdruck der Leber die Grundlage der Galleabgabe an sich geschaffen hat. RITTER lehnt das Papillenspiel im Saug-Druck-Mechanismus ab. Nach seiner Meinung befähigt die glatte Muskulatur der Gallenblase zwar zu einer tonischen Dauerkontraktion, sichert aber keine regelrechte Peristaltik (133).

Infolge der Tonusänderung ist der Gallenblase eine druckausgleichende Funktion zuzuschreiben: Bei erhöhtem peripheren Widerstand nimmt sie Galle auf und dickt sie ein, bei Tonuszunahme durch den erhöhten Zusatzdruck fördert sie die Galleaustreibung (Gallenblasenreflex).

2) Steuerung der Gallenblasenmotilität

Die Steuerung der Gallenblasenkontraktion und -entleerung erfolgt auf nervösem und humoralem Weg.

Der humorale Einfluß wurde experimentell dadurch bewiesen, daß transfundiertes Blut eines Spenders, der vorher fettige Speisen gegessen hatte, beim Empfänger eine Gallenblasenkontraktion hervorrief (26). Nach einer i.m. Injektion des HHL-extraktes Hypophysin ist eine prompte Gallenblasenentleerung zu beobachten, was wahrscheinlich seiner Wirkung auf die glatte Wandmuskulatur zuzuschreiben ist (ERBSEN). Auch Sekretin aktiviert die Gallenblasenkontraktion, obwohl in diesem Fall wahrscheinlich Verunreinigungen, vor allem Cholecystokinin eingreifen (122).

CAROLI und Mitarbeiter glauben erwiesen zu haben, daß die Freisetzung von Galle unter der Kontrolle von zwei Hormonen steht: erstens dem endogenen Cholecystokinin, das in der Duodenalschleimhaut gebildet wird, und zweitens dem Anticholecystokinin, einem hemmenden Hormon, das in der Gallenblasenwand sezerniert wird. Beide kann man mit der Papierelektrophorese trennen: Der Urocholecystokininfleck läuft schneller als der des Anticholecystokinins, dessen antagonistische Wirkung gegen Cholecystokinin im Bio-Test an Guineatauben bewiesen wurde (26). Die Abnahme der Grundmenge des Anticholecystokinins spielt wahrscheinlich eine grundlegende Rolle in der Gallenblasenkontraktion und der Öffnung des Sphincter ODDI.

RAMORINO und Mitarbeiter (128) haben die Wirkung des Cholecystokinins auf die extrahepatischen Gallenwege und das Duodenum genau untersucht: Das Cholecystokinin verursacht die Kontraktion der Gallenblase und begünstigt ihre Entleerung. Die Kontraktion der Gallenblase und begünstigt ihre Entleerung. Die Kontraktion ist tonisch und entwickelt sich nach einer Latenzzeit von 1 Minute in zwei Phasen: einer Phase der Anspannung und einer des Auswurfs, die auf der Höhe des Eingangs der Gallenblase überwiegt. Die Verminderung des Gallenblasenvolumens, das heißt die Kontraktion der Gallenblase, ist nicht konzentrisch wie nach fettem Essen. Sie überwiegt am Anfang im schrägen Durchmesser des Halses, um sich dann auf Fundus und Corpus auszubreiten. Nach fettem Essen ist die Entleerung langsamer, aber reichlicher und besser koordiniert, also physiologischer. Die Standarddosis von 75 Hunde-Einheiten Cholecystokinin (IVY) beweist schon nach 3 Minuten die funktionelle Fähigkeit des Gallenblasenhalses. Die gleiche Dosis sichert in 30 Minuten eine einförmigere und markiertere Leerung. Höhere und schnellgespritzte Dosen erzeugen einen Spasmus des Blaseneingangs.

Cholecystokinin bewirkt auch im Ductus choledochus eine Tonuserhöhung, die durch eine Verminderung des Durchmessers und durch eine Vermehrung des Innendrucks auffällt. Diese Veränderungen sind zeitlich und segmentär wechselnd. Sie zeigen, daß der Choledochus durch die tonischen Veränderungen seiner Wand aktiv am Prozeß der Führung der Galle teilnimmt. Die gleiche Forschergruppe zeigte außerdem, daß das Cholecystokinin die Öffnung des Sphincter ODDI bestimmt, indem es ein Erschlaffen der verschiedenen intra- und extramuralen Organisationen des terminalen Choledochus und des Ductus pancreaticus provoziert (128). Dieser Effekt ist bei Chol ecystektomierten genauso konstant.

Das Cholecystokinin verursacht zusätzlich eine tonische Ausdehnung des Duodenums, teilweise mit einer funktionellen Hypertonie aller Sphincteren. Das Röntgenbild zeigt, daß das Duodenum pseudeparalytisch wird, während die Galle sich im oberen Knie des Choledochus staut. Der tonischen Ausdehnung geht eine kurze Latenzphase voraus, die sich durch eine Tonus- und Peristaltikvermehrung bemerkbar macht.

Der nervöse Einfluß auf die Kontraktion der Gallenblase ist nach MAGEE fast bedeutungslos klein. PAVEL dagegen betont die Tonuserhöhung des Sphincter ODDI durch Reizung des N. vagus, als motorischen Nerv. Der N. splanchnicus wird als "hemmender Nerv" der Gallenblase bezeichnet. Nach seiner Durchtrennung wurde eine beschleunigte Ausschüttung der Gallenblase nach fettem Essen beobachtet. Sicher spielt auch das ZNS in der Gallenblasenentleerung besonders bei vegetativ

labilen Menschen eine Rolle. Schon in PAWLOW's Versuchen konnten bedingte Gallenblasenreflexe nach einem fiktiven Mahl ausgelöst werden; außerdem ist die Häufung pathologischer Zustände der Gallenblase als Folge psychischer Traumen bekannt.

Die aktivsten cholekinetischen Stoffe sind Magnesiumsulfat, das seine Wirkung nur beim Menschen entfaltet, verdünnte Salzsäure und Olivenöl. Morphium erhöht die Kontraktionskraft des Sphincter ODDI, wodurch es zu einem Überdruck im Innern der Gallenwege kommt.

Pharmakologisch erreicht man die Erschlaffung der Gallenblase durch Amylnitrit, Theophyllin und Natriumdehydrocholat. Histamin i.v. regt die Sekretion von HCl im Magen an und verursacht auf diese Weise sekundär die Erschlaffung des Sphincter ODDI. Nach Atropingabe wurde eine Erweiterung der choledochoduodenalen Einmündung und eine Perfusionsbeschleunigung beobachtet (26). Adrenalin vermindert den vesiculären Tonus und hemmt den Sphincter ODDI. Cholin, Acetalcholin, Ephedrin, Histamin und Nicotin erhöhen seinen Tonus.

FRIEDMANN und SNAPE entdeckten 1945, daß bestimmte Auszüge der Darmschleimhaut eine anregende Wirkung auf die Gallesekretion hatten, ohne den Character des Pankreassafts zu verändern. Dieses Choleretikum nannten sie Hepatokrinin. Es wurde an Extrakten von Schweinegallenblasen gezeigt, daß in der Gallenblasenwand, die embryologisch eine Ausstülpung des Darmrohrs ist, ein choleretischer Faktor vorkommt (40). Diese entwicklungsgeschichtliche Herkunft spricht für seine Existenz auch in der Darmschleimhaut. Durch Hepatokrinin entsteht ein rein hydrocholeretischer Effekt, weil es die Bilirubinsekretion nicht modifiziert.

3) Konzentrations- und Absorptionsfunktion der Gallenblase

Die Gallenblase kann dank ihrer besonderen Konzentrationsfähigkeit eine große wirksame Gallenmenge speichern. Nach PAVEL werden vor allem Pigmente und Gallensäuren konzentriert bis zu einer maximal vierfachen Konzentration der Lebergalle, während andere Autoren sogar die Möglichkeit einer 6-10-fachen Konzentration befürworten. Auf der hohen Konzentrationsfähigkeit beruht auch die perorale Cholecystografie. Sie fällt entsprechend negativ aus, wenn entzündliche oder obstruktive Vorgänge vorliegen und dadurch die Resorptionskapazität vermin-

dert ist oder sogar völlig fehlt. Die Absorptions- und Konzentrationskapazität der Gallenblasenwand kann praktisch dadurch bewiesen werden, daß ein frühzeitiges Auftreten eines Ikterus dem Schädigungsgrad der Gallenblasenwand proportional ist. MANN und BOLLMANN zeigten, daß nach Choledochusunterbindung beim Tier die Gelbsuchtsymptome nicht vor 40 Stunden auftraten. Wurde aber vor der Ligatur cholecystektomiert, so zeigte sich der Ikterus schon 3-6 Stunden nach der Ligatur. Die zeitliche Differenz wird dadurch erklärt, daß beim ersten Fall die sich in dieser Zeit abgesonderte Gallenmenge in der Gallenblase angesammelt hat.

Der höhere Gehalt an Elektrolyten in der Blasengalle gegenüber der Lebergalle kann durch die bessere elektrische Leitfähigkeit der versikulären Galle bewiesen werden. Es liegt also ein Anstieg des osmotischen Drucks in der Gallenblase vor. Dadurch wird eine völlige Resorption des Wassers verhindert, sobald eine bestimmte Elektrolytkonzentration in der Gallenblase erreicht wurde. Henry O. WHEELER schreibt, daß die Gallenblase normalerweise eine isotonische Lösung von anorganischen Elektrolyten, besonders NaCl und $Na(CO_3)_2$ absorbiert (161). Es scheint ihm, daß beide, Na^+ und Cl^--Ionen, als "neutrales Ionenpaar" aktiv transportiert werden. DIAMOND (45, 46) dagegen vertritt die Ansicht, daß der NaCl-Transport von einem "doppelten " Carriermolekül abhängt, an dem beide, Na^+- und Cl^--Ionen angehängt sein müssen, bevor die Wanderung stattfinden kann. Er betont, daß nicht der Wassertransport das primär Wichtige ist, sondern der Transport einer aktiven Lösung. Die der Gallenblasenabsorption bereitgestellte Galle wird von anorganischen Ionen befreit. Sie ist dann zwar isotonisch, hat aber eine sehr hohe Konzentration an festen Bestandteilen; besonders die Konzentration an Fetten und Farbstoffen ist höher als in der Lebergalle. Nach WHEELER könnte man annehmen, daß die Tendenz für die Cholesterinbildung durch den Konzentrationseffekt der Gallenblase vergrößert wird, was aber in keiner Weise als sicher gelten kann (162).

Die Absorptionsfunktion der Gallenblase ist eigentlich mit der Resportionstätigkeit identisch. Nur wirkt sie auf andere Elemente ein als auf Wasser. Durch den villösen Bau der Gallenblasenschleimhaut ist sie der Absorptionstätigkeit sehr angepaßt. ASCHOFF und BACHMEISTER bewiesen, daß die Epithelzellen der Gallenblase und der hepatobiliären Gänge kleine Fettropfen absorbieren können. Sie füllten eine fettige Emulsion (Milch) in die Gallenblase und beobachteten wenig später die Dissoziation der Fettröpfchen im Zellinnern. Eine Resporption von Cholesterin scheint normalerweise nicht vorzukommen. Es wurde gezeigt, daß die Blasengalle im Verhältnis zu den übrigen Bestandteilen der Galle sehr viel Cholesterin ent-

hält. Mit Versuchen an Hunden, denen man radioaktives Cholesterin mit der Galle in die Gallenblase einbrachte, wurde bewiesen, daß beim unbehandelten normalen Tier die Gallenblase Cholesterin nur in geringem Maß resorbiert (6). Setzt man der Kost 20-40 Tage lang täglich 10 g Cholesterin zu, dann ist die Resorption verstärkt. Sie nimmt noch mehr zu nach einer Stauung des Ductus choledochus von 40 - 75 Tagen. Die Kombination cholesterinreiche Nahrung und Gallestauung steigert die Cholesterinresorption am auffälligsten, was gut in das Klinische Bild einer Störung des Fettstoffwechsels mit Arteriosklerose und Gallebeschwerden paßt.

Um den hohen Colesteringehalt der Gallenblase zu erklären, gibt es hauptsächlich drei Hypothesen: 1) Die Gallenblase resorbiert die diversen Bestandteile der Galle in verschiedenen Mengen und Cholesterin wird retiniert; 2) Die Gallenblasenwand sondert selbst Cholesterin ab und 3) das vermehrte Cholesterin stammt von desquamierten Epithelzellen oder von Leukocyten, die in die Gallenblase gelangt sind und dort von der Galle angegriffen werden. POLICARD und Mitarbeiter lehnen die Resorption von Gallepigmenten durch das Gallenblasenepithel ab; sie sei eine postmortale Imprägnation. Experimentell konnte an lebenden Tieren auch keine Pigmentabsorption bewiesen werden. ASCHOFF bejaht sie aber, da wahrscheinlich in pathologischen Fällen nach plötzlicher Cholecystektomie, die Pigmente vom Gallenblasenepithel resorbiert werden, sodaß eine vollständige Entfärbung der Blasengalle eintritt.

Urobilin wird durch seine große Diffusionskapazität besser von der Gallenblasenschleimhaut resorbiert als Bilirubin, das dann relativ vermehrt in der Blasengalle auftritt. In großer Menge werden die Gallensäuren vom Gallenblasenepithel resorbiert. Außerdem noch Bakterien und einige Farbstoffe, wie z.B. Kaliumjodat.

4) Die sekretorische Tätigkeit der Gallenblase

Die sekretorische Funktion der Gallenblase besteht in der Produktion von Schleim, der beim Tier aus Pseudomucin, beim Menschen aus Mucin und Mucoiden zusammengesetzt ist. In 24 Stunden werden 20 ml Schleim abgesondert. Nach J. BESANCON sind in 1000 ml Galle 2-25 g Mucus enthalten. Im Gallensaft eines Gesunden sind Albumin und Globulin im Verhältnis 2:1 und 0,5 g % Mucin enthalten (72). Die Blasengalle enthält mehr Albumin als die Hepaticusgalle. Der biliäre Schleim gerinnt langsam und bildet ein feines reticuläres Netz, in das sich entweder Cholesterin oder Ca-Bilirubinat einlagert. Das Mucin, ein Glycoproteid,

hat die Aufgaben, die Viskosität der Galle zu vergrößern und die Stabilität des kolloidalen Gleichgewichts der in der Galle gelösten Elemente aufrecht zu erhalten. Wenn bei Leber- oder Galleerkrankungen eine Dysproteinocholie auftritt, d.h. in der Elektrophorese eine Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten zugunsten des Globulins erfolgt, so vergrößert sich auf Grund der gestörten Eukollidalität die Möglichkeit der Steinbildung durch Ausfällung (34). In der Elektrophorese der Blasengalle wandert die Fraktion P_1 am schnellsten. Sie kommt reichlich in der normalen Blasengalle vor und wurde von CUVELIER (34) als Lipoproteid identifiziert, mit dem besonders Lecithin und Cholesterin wandern. VERSCHURE glaubt, daß die normale Gallenblasenwand diesen makromolekularen Komplex, das sog. "Bili-Lipoproteid" synthetisiert. P_1 fehlt fast ganz in der Leber- und Fistelgalle und bei Cholecystitis. Man schreibt nicht dem Mucin, sondern diesem Lipoproteid große Bedeutung für die Stabilisierung der Blasengalle und damit für die Steinentstehung zu. Nach neueren Untersuchungen ist der Mucinspiegel in der normalen Gallenblase 0,2 - 0,35 g pro Liter Blasengalle (34), bei chronischer Cholecystitis und bei Anwesenheit von Steinen dagegen höher. Bei Erkrankungen der Gallenblase und des Leberparenchyms zeigt sich zwar nach HARTMANN eine Steigerung der Globulin- und eine Verminderung des Albumingehalts, aber ein praktisch unveränderter Mucingehalt, den man deshalb diagnostisch nicht verwerten kann (72).

Eine Störung der physiologischen Funktionen des Gallenblasenepithels hat eine Umwandlung der Epithelzellen in schleimbildende Zellen zur Folge. Dieser Vorgang ist reversibel sobald die pathologischen Einwirkungen auf das Epithel wieder wegfallen.

5) Nebenfunktionen der Gallenblase

LEEDE behauptete, daß die Gallenblase ein Hormon mit einer sekretionsanregenden Wirkung auf Leber und Bauchspeicheldrüse produziere. Der Beweis dieser Annahme blieb offen, da die Wirkung der Gallenblase auf die Leber auch ohne hormonellen Einfluß besteht. Bei voller Gallenblase wird nur die Hälfte der Galle produziert, die bei (durch Aspiration) entleerter Gallenblase gewonnen wird. PRIBRAM beschreibt nach seinen Versuchen das "Cholecysmon", ein Gallenblasenwandextrakt mit choleretischem Effekt. Dieser Stoff beschleunigt angeblich nur die Aktivierung der pankreatischen Lipase, auf Trypsin und Amylase besitzt er keinen Einfluß.

6) Druckverhältnisse im Gallensystem

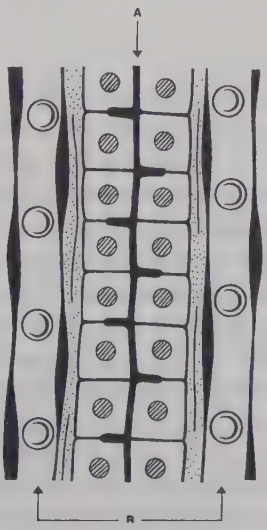
Der Exkretionsdruck der Leberzelle für Galle beträgt bis zu 345 mm H_2O (148) (240-300 mm H_2O, (122)). Steigt in den extrahepatischen Gallewegen der Druck über 70 mmH_2O (90-250 mm H_2O (122)), so beginnt die Füllung der Gallenblase. Der normale Druck in der Gallenblase beträgt 100 mm H_2O; er steigt nach Mahlzeiten, wenn sich die Gallenblase kontrahiert auf 210-275 mm Galle. Steigt der Druck im Choledochus auf 100 - 120 mm H_2O, so öffnet sich der Sphincter ODDI und gibt den Weg ins Duodenum frei. Da im Ductus pankreaticus der Druck physiologischerweise höher ist als der im Ductus choledochus, kommt es relativ selten zum Gallerückfluß in den Pankreaticus, dagegen oft zur Anwesenheit von Pankreassaft im Choledochus (108). Bei Spasmen des Sphincter ODDI fand Mc. GOWEN Druckverhältnisse von 600 mm H_2O und IVY sogar von 800 mm H_2O. Dadurch kann es erstens durch Verhinderung der Galleausschüttung zur Kolik, zweitens durch Versiegen der Gallesekretion zum Ikterus und drittens durch Galleübertritt in den Pankreasgang zu einer akuten Pankreasnekrose kommen.

B. DIE GALLE. BILDUNG, ZUSAMMENSETZUNG UND WIRKUNG

I. ANATOMISCHE VORBEMERKUNGEN

Die Galle wird in der Leber produziert. Sie ist ein Exkretionsprodukt der Leberzellen, die in Bälkchenform um die Zentralvene eines Leberläppchens herum angeordnet sind. Die Galle wird durch die Leberzellmembran hindurch in die zwischen den Leberzellbälkchen liegenden wandlosen, weniger als 1 /u im Durchmesser weiten, Gallekapillaren ausgeschieden, die an der Peripherie der Leberläppchen in die sog. präkapillären Gallengänge oder Schaltstücke münden. Diese sammeln sich in den Glisson'schen Feldern zu den terminalen Gallengängen, dann weiter zu kleinen und mittleren Gängen. Sie münden zusammen in die sogenannten Hilusgänge, die die Leber am Hilus verlassen, und die sich zu den beiden Ducti hepatici vereinigen; die beiden Hepaticusäste aus dem rechten und linken Leberlappen, die schon zu den extrahepatischen Gallewegen zählen, bilden zusammen den Ductus hepaticus communis, in den der Ductus cysticus von der Gallenblase her mündet.

Schema eines Leberzellbälkchens nach EPPINGER
A) Gallenkapillare
B) Blutkapillare



Das mikroskopische Bild der Leber während der Gallesekretion zeigt, daß die Gallekapillaren zwischen den Leberzellen erweitert und mit Galle gefüllt sind. Die an sie angrenzenden Leberzellwände sehen verdickt aus, während sie bei ruhender Sekretion dünn erscheinen. Die peripheren Anteile der Leberläppchen sind an der Galleproduktion besonders stark beteiligt, da die Sekretgranula dort zuerst auftritt. Bei zunehmender sekretorischer Tätigkeit der Leber beteiligen sich auch die in der Umgebung der Zentralvene gelegenen Zellen zunehmend. Vermehrte Gallebildung ist immer mit erhöhtem Glycogenverbrauch der Leber verbunden. Das Ausmaß des Blutdurchflusses der Leber bestimmt keineswegs die Menge der produzierten Galle. Bei starker Drosselung der Leberdurchblutung ist die Galleproduktion in Menge und Zusammensetzung wenig verändert und tatsächlich zeigte ENG'STRAND bei Versuchen mit Hunden, daß bei totalem Verschluß der Leberarterie sogar ein Anstieg des Galleflusses möglich ist (51). Im Gegensatz dazu wird bei Verlegung des venösen Leberabflusses eine auffallende Verminderung im Gallefluß festgestellt. Es scheint, daß Leberstauung die Gallesekretion vermindert, aber es gibt offensichtlich keine Erklärung für dieses Phänomen (162). BRAUER (21) konnte bei Versuchen an einer isolierten aber weiterdurchbluteten Rattenleber feststellen, daß die Gallesekretion sogar weitergeht, wenn der Galledruck über den Blutdruck angehoben wird. Blutdruck und Zirkulationsgeschwindigkeit haben nur wenig Einfluß auf das Gallevolumen (28).

II. DIE BILDUNG DER GALLE IN DER LEBER

Der Mechanismus der Gallesekretion durch die Leberzellen ist im einzelnen noch wenig erforscht. Es scheinen submikroskopische intrazelluläre Strukturen verantwortlich zu sein, vor allem der Golgi-Apparat und die Lysosomen, die am Gallepol der Leberzelle konzentriert sind. Alle Bestandteile, die in die Gallengänge austreten, kommen von den Parenchymzellen der Leber durch aktiven Transport (Gallensalze) oder passive Diffusion (H_2O, anorganische Ionen). Die Mitochondrien (etwa 2000 pro Leberzelle) sind verantwortlich für die Synthese der Galle, die Microsomen oder das endoplasmatische Reticulum für ihre Zusammensetzung und der Golgi-Apparat für die Konzentration der Galle (85). Die reticuloendothelialen Zellen spielen vielleicht eine indirekte Rolle in der Gallebereitung, im wesentlichen dienen sie aber der Bilirubinbereitung und der Entgiftung der Galle. Die Lysosomen scheinen für die Konjugation und Ausscheidung des Bilirubins in der Galle verantwortlich zu sein. F. SCHAFFNER (144) hat die Morphologie der Gallesekretion genau an menschlichen Leberpunktionsproben untersucht. Durch ATPase-Färbungen konnte er ein weitverzweigtes Netzwerk von Gallekanälchen zwischen benachbar-

ten Leberzellen zeigen, deren Membranen zahlreiche Mikrovilli ins Lumen der Gallekapillaren vorwölben. Die ATPaseaktivität der Membranen ließ ihn daraus schließen, daß die Gallesekretion ein energieverbrauchender, aktiver Transportvorgang ist. Die Ausbildung der vielen kleinen Zotten an der Leberzellmembran dient der Oberflächenvergrößerung. Bei intra- und extrahepatischen Verschlußikterus kommt es zur Verkürzung, Quellung und Verminderung der Mikrovilli. Im pericanaliculären Abschnitt der Leberzellen sieht das Cytoplasma anders aus als im Rest der Zelle. Das ribosomenbesetzte rauhe Profil des endoplasmatischen Reticulums, das Plasmaproteine bildet, und die Mitochondrien, die die Energiequelle der Leberzelle bilden, reichen nicht bis an das Gallenetz heran. Statt dessen sind diese Randgebiete von freien Ribosomen, Vakuolen und dunklen runden Zellen besetzt (144).

Die Leberzellen auf jeder Seite der Gallekapillaren werden einerseits zusammengehalten durch ihre gekreuzte Anordnung und andererseits durch eine unbestimmte "zementähnliche" Substanz (144). Regelmäßig kommt in der pericanaliculären Zone ein Membransystem von Lamellen und Vacuolen vor, der sogenannte Golgi-Apparat (123). SCHAFFNER betrachtet ihn als Sammelplatz bestimmter Stoffe und auf diese Weise mit der Sekretion in Beziehung stehend, während er den Lysosomen oder Pigmentgranulas eine Speicherfunktion für auszuscheidende Stoffe, möglicherweise vor der Exkretion in die Galle (32) zuschreibt. In den Lysosomen ist außerdem die saure Phosphatase aktiv lokalisiert. Die Vakuolen des endoplasmatischen Reticulums, die ebenfalls im pericanaliculären Raum vorkommen, sind Orte der Konjugation der Entgiftung und des Steroidstoffwechsels, und sie besitzen ausserdem eine Funktion im Kohlehydratstoffwechsel.

SCHAFFNER bewies mit diesen elektronenmikroskopischen Untersuchungen, daß Änderungen in der Gallesekretion mit Veränderungen in bestimmten Teilen der Leberzelle einhergehen. Erweiterungen der Kanälchen und der Verlust von Mikrovilli bedeuten verminderte H_2O-sekretion. Hypertrophie der Golgizone und Zunahme der Lysosomen entsprechen einer verminderten Sekretion von festen Bestandteilen in die Galle. Es wurde darauf aufmerksam gemacht, daß der Wassertransport in die Gallekanälchen noch weitergehen kann, wenn die Sekretion fester Gallestoffe schon sistiert. Wie diese festen Stoffe dann allerdings in die Galle gelangen ist noch unklar. Wahrscheinlich aber durch Bildung von Micellen (polyionischer Aggregate) mit den Gallesäuren (144).

Nach CHENDROVITCH gibt es mehrere Reaktionsmechanismen für die Galleproduktion. Einerseits Stoffe, die das Volumen und die Abgabe der Galle regeln und an-

dererseits Mechanismen, die die qualitative Zusammensetzung der Galle steuern. Die augenblickliche Ansicht über den Gallesekretionsmechanismus besteht im wesentlichen in drei Phasen:

1) Eine osmoaktive Substanz wird aktiv von oder durch die Leberzelle in die Lichtung der Gallekapillaren abgegeben. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um Gallensalze (147).

2) Die Anwesenheit dieser Substanz im Lumen der Gallekapillaren bewirkt, daß eine osmotische Druckdifferenz gegenüber dem Intestinum und den peribiliären Gefäßräumen entsteht. Sie verursacht das Einströmen von Wasser, gelösten Molekülen und anorganischen Ionen durch die Cytoplasmamembran der Leberzellen in das Lumen der Gallekapillaren.

3) In dieses Grundsubstrat werden die verschiedenen Gallebestandteile, d.h. das Bilirubin, evtl. auch Bikarbonat- und Chloridionen (161), sowie die auf venösem Wege beigesteuerten Farbstoffe aktiv sezerniert.

Weitere Faktoren, die möglicherweise Gallefluß und - zusammensetzung beeinflussen können, sind Rückresorption in den Gallewegen (was einige Autoren für fast sicher halten, (129))und der Gallenblase, Leberdurchblutung und neurogene Reize (124

Das oben aufgeführte Schema enthält immer noch viele ungelöste Probleme. Vor allem kann aber nicht mehr allein von passiver Filtration bei der Gallesekretion die Rede sein. Sie trifft nur für Wasser, die Elektrolyte, Kreatinin und Inulin zu (33). Die grundsätzliche Arbeit der Leberzelle ist eine aktive Sekretion von Gallesalzen. Die nötige Energie wird vom glycogenetischen Stoffwechsel der Leber geliefert. Der Gallefluß ist direkt proportional dem Ausmaß der Gallensalzsekretion (162). Nach Versuchen mit radioaktiv markierten Elektrolytionen glaubt man sagen zu können, daß Kationen und Anionen unterschiedlich vom Blut in die Gallelichtung übertragen werden, was gegen eine einfache Ultrafiltration spricht (29). Die Annahme der völligen Unabhängigkeit zwischen den Mechanismen, die den Wassertransport in die Gallenwege regeln (Gallevolumen) und denen, die die Sekretion der spezifischen Substanzen regieren sollen (Gallequalität), wird durch einen Versuch bekräftigt, bei dem nach der i.v. Gabe von hypertonischen Lösungen (Mannose- oder Xyloselösung) die Cholerese untersucht wurde (29). Es trat sofort ein schwerer und langdauernder Rückgang der Cholerese um 37,5 % ein, während die Elektrolytkonzentration der Galle nur wenig verändert wurde. Die Konzentrationen des Bilirubins und der Gallensalze zeigten dagegen einen markanten Anstieg von einer Größenordnung,

die annehmen läßt, daß ihre Ausscheidung pro Minute unverändert bleibt trotz der Injektion der hypertonischen Lösung. Nach diesem Versuch scheinen die Veränderungen des osmotischen Drucks des Kreislaufsystems verdächtig, die Gallesekretion zu steuern.

Die Gallesekretion im Leberläppchen verläuft nicht ganz gleichmäßig, wie lange angenommen wurde, sondern rhytmisch und zwar alternierend mit der Glycogenspeicherung der Leberzellen (90). Ein Maximum der Glycogenspeicherung besteht nach Mitternacht und ein Maximum der Galleproduktion am Nachmittag. Dieser Rhytmus ist weitgehend von der Nahrungsaufnahme unabhängig und wird vom ZNS gesteuert. Über den N. vagus laufen die sekretionsfördernden nervalen Reize. Reizung des N. splanchnicus führt zu einer Verminderung der Gallesekretion. Am wachen cholecystektomierten Hund, bei dem eine bilaterale Vagotomie vorgenommen worden war, zeigte sich, daß die Galleproduktion wenigstens teilweise von einem mit dem Vagus zusammenhängenden Mechanismus geregelt werden muß. Die Zusammensetzung der bei diesen Versuchen (57) aus dem gemeinsamen Gallengang gewonnenen Lebergalle deutet darauf hin, daß das Epithel des Gallenwegs bei cholecystektomierten Hunden über eine sichere Resorptionsfunktion verfügt (57, 129).

Eine psychische Beeinflussung des Galleflusses scheint nur sehr selten möglich. Am wahrscheinlichsten erklärt sich der sog. "Ikterus emotionalis" dadurch, daß hier Spasmen des Sphincter ODDI zu einer vorübergehenden Stauung der Galle und damit zum Anstieg des Serumbilirubins führen. Interessant ist, daß schwere organische Leberschäden, wie z.B. eine postnekrotische Narbenleber, meist nicht mit einer Gallesekretionshemmung einhergehen; vor allem nicht, wenn die Zerstörungen schubweise verlaufen. Das Gegenteil liegt bei Schäden in der Leberzelle selbst vor, wenn die gerichtete Sekretion der Leber gestört wird, wie z.B. bei der intrahepatischen Cholestase mit Ikterus, die nach Einnahme bestimmter Medikamente und bei Virushepatitis auftritt. Hier sitzt die Störung des Galleflusses im gallebereitenden Apparat der Leberzelle; die Fermente ATPase und die saure Phosphatase verlieren ihre Aktivität am Gallepol der Leberzelle (s.o.).

III. DER SEKRETIONSDRUCK DER GALLE

Der Sekretionsdruck der Galle ist sehr unterschiedlich und von vielen Komponenten abhängig: z.B. von der Funktionstüchtigkeit des Sphincter ODDI und von der Anwesenheit der Gallenblase. Bei der Ausscheidung der Galle in die Gallekapil-

laren, müssen die Leberzellen den in den Kapillaren herrschenden Druck überwinden. Die schon in ihnen enthaltene Galle wird durch diesen Druck aus den Gallekapillaren in die interlobulären Gallengänge hinausgepreßt. Der maximale Sekretionsdruck der Galle beträgt 210-270 mm H_2O (54). Es wurde sogar schon 300 mm H_2O experimentell nachgewiesen (85), was die absolute Grenze sein dürfte, bei der noch Galle sezerniert wird. Daß trotzdem z.B. bei totaler Gallesperre im Hundeversuch ein Anstieg des Sekretionsdrucks bis zu 370 mm H_2O erfolgen kann, ergibt sich aus der passiven Diffusion von Wasser, entsprechend der Konzentration der produzierten Gallensalze (85). Für die Regulierung der nötigen Gallesekretion, die sich aus einer Mindestproduktion gemäß dem jeweiligen Tagesverlust durch den Stuhlgang, oder durch erhöhte Forderung bei Nahrungsaufnahme ergibt, sind zwei Faktoren wichtig: erstens eine genügende Produktionsleistung der Leberzellen für Gallensalze und zweitens die Unversehrtheit des enterohepatischen Kreislaufs. Die normale Galleproduktion der Leber in 24 Stunden beträgt 500 - 1200 cm^3 (= 15cm^3/kg KG).

IV. BEEINFLUSSUNG DER GALLEPRODUKTION

Hunger vermindert die produzierte Gallemenge. Besonders nach Aufnahme von Eiweiß (Fleisch, Milch) und Fett erfolgt eine vorübergehende Steigerung der Galleproduktion der Leberzellen. Kohlehydrat, das die Pankreassekretion stark anregt, hat erstaunlicherweise auf die Gallebildung keine oder evtl. sogar eine vermindernde Wirkung. Bei glycogenarmen Lebern kann die i.v.-Injektion von Glucose durch die Vermehrung des Leberglycogens eine beträchtliche Steigerung der Galleproduktion verursachen. Die nach der Nahrungsaufnahme eintretende Galleausschüttung wird humoral von der Duodenalschleimhaut her durch Sekretin, einem niedrigmolekularen Protein, ausgelöst. Injektionen von chemisch reinem Sekretin wirken nur auf Pankreas und Duodenum (Brunner'sche Drüsen) sekretionsfördernd. JORPES gibt allerdings an, daß Sekretin zusammen mit Cholecystokinin in hohen Dosen verabreicht auch die Gallesekretion stimuliert. Sekretin hat nach seiner Meinung einen Einfluß auf die Wassersekretion und spielt nur als normales Stimulans der Gallesekretion eine Rolle; es ergibt keine vermehrte Ausschüttung der Galle. Die choleretische Wirkung von ungereinigtem Sekretin beruht wahrscheinlich auf dem es begleitenden Hepatokrinin, das evtl. auch die wichtige choleretische Wirkung des Pankreozymins ausmachen könnte (42). Nach der Meinung RAZINS hat Sekretin eine choleretische Wirkung und einen offensichtlichen Einfluß auf die Elektrolytkonzentration, aber man ist trotzdem nicht in der Lage,

die Existenz einer Elektrolytfraktion analog der der Pankreassekretion als Kriterium anzunehmen (129). An Hundeversuchen wurde gezeigt, daß Sekretin einen signifikanten Anstieg der Bikarbonat- und Chloridionen bewirken kann (161), was aber beim Kaninchen nicht bestätigt werden konnte (1). JORPES bezweifelt die physiologische Rolle des Sekretins bei der Cholerese in Hundeversuchen. Beim Kaninchen ist trotz des relativ geringen Gehalts an Gallesalzen der Gallefluß sehr reichlich. Die Tatsache einer aktiven Sekretion anorganischer Elektrolyte zusätzlich zur passiven Diffusion scheint daher kaum zu umgehen. Diese aktive Sekretion scheint nach AFFOLTERs Meinung durch Sekretin wenig beeinflußbar zu sein (17).

Eine stark choleretische Wirkung, die aber nicht ihrer Konzentration in der Galle proportional ist, haben die Gallensalze. Taurochol- und Glycocholsäure zeigen große Tendenz zur Mizellenbildung. Das heißt, sie legen sich zu polyionischen Aggregaten zusammen, was zu einer Verminderung ihrer osmotischen Aktivität führt. Dehydrocholsäure bildet keine Mizellen und ihre osmotische Wirkung entspricht daher in vollem Maß ihrer Gallekonzentration (52). Aus diesem Grund zeigt sich nach Decholingabe eine deutliche Steigerung der Gallensekretion mit Abfall der Konzentration der anorganischen Ionen, vor allem Cl^-, denn die Galle bleibt immer isotonisch mit dem Blutplasma.
Eine choleretische Wirkung haben bekanntlich auch die HCl des Magens, wenn sie ins Duodenum gelangt und Histamin, das die Magenfundusdrüsen anregt.

Die eigentlichen Choleretica sind Stoffe, die eine Vermehrung der Galleproduktion in der Leber verursachen. Man unterteilt sie in direkt und indirekt wirkende. Erstere wirken auch bei parenteraler Verabreichung direkt auf das Leberparenchym ein. Die indirekten Choleretica dagegen sind nur bei duodenaler Verabreichung nützlich, da sie die Schleimhaut des Zwölffingerdarms zur Abgabe von Sekretin veranlassen.

Das stärkste direkte Choleretikum ist die Galle selbst, d.h. die gallensauren Salze, die die Menge der sezernierten Galle und die Konzentration der in ihr enthaltenen Gallensäuren steigern.

Diese Gallensäuren werden im Darm resorbiert, gelangen über die Vena portae in die Leber und lösen dort die Sekretion weiterer Gallemengen aus. Auch die Ketoderivate der Gallensäuren, besonders die Dehydrocholsäure, haben eine stark choleretische Wirkung. Außerdem Salicylsäure und Atophan. Pilocarpin und Acetylcholin können eine vorübergehende Steigerung der Gallesekretion hervorrufen, wäh-

rend Atropin keinen hemmenden Einfluß auf die Gallebildung wirksam macht.

Andere Autoren teilen die Choleretica ein in 1) Hydrocholeretica, durch die die produzierte Gallenmenge hauptsächlich durch vermehrte Wasserausscheidung durch die Leber vergrößert ist. Die 2) Cholanaretica sollen die Gallensäure vermehrt ausscheiden und die 3) Cholepoetica bewirken eine vermehrte Galleproduktion mit mindestens gleichem prozentuellen Anteil aller Gallebestandteile: z.B. Cholipin (Boehringer), das bei Galleinsuffizienzen sehr gut wirkt (165). Mit Cholipin konnte eine Gallemehrproduktion von 126-186 % erreicht werden. Bilirubin wurde zwischen 242 und 362 % und Cholesterin zwischen 117 und 470 % vermehrt ausgeschieden (165). FLASCHENTRÄGER behauptet, daß die Menge der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffe durch Choleretica nicht vermehrt wird, und deshalb nach ihrer Verabreichung eine bilirubinarme, schwach gefärbte Galle ausgeschieden wird (54).

Von den anorganischen Salzen wirken K^+ und SO_4^{--} Ionen steigernd auf die Gallesekretion. Eine Verminderung der Gallesekretion kommt durch leberschädigende Stoffe zustande oder durch hepatische Störungen des Galleabflusses. Chloroform, Äther und Äthylalkohol in großen Mengen vermindern die Gallebildung. Triterpensäure und Lippia Rehmanni (eine südafrikanische Pflanze) sind spezifische Hemmer der Gallesekretion. Dem Extrakt der Pflanze Tilia silvestris alburnum, die schon längere Zeit als krampflösendes Mittel verwendet wird, kommt ein hypocholeretischer Effekt zu, sodaß das Gallevolumen beim Hund um 50 % vermindert wird (24). Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine enzymatische Hemmung der Leberzelle (137). Ch. DEBRAY und Mitarbeiter wiesen darauf hin, daß dieser Pflanzenextrakt durch seinen anticholeretischen und spasmolytischen Effekt evtl. zu einer Senkung des Galledrucks führen könnte (41).

V. EIGENSCHAFTEN UND ZUSAMMENSETZUNG DER GALLE

Lebergalle g/l	Blasengalle g/l	
970	830	Wasser
30	170	feste Stoffe
10	97 - 115	gallensaure Salze
5	42	Mucin und Farbstoffe
0,8 - 2,6	10	Cholesterin
6,8	2,0	Fett
4	11	Fettsäuren und Seifen

Fortsetzung Seite 27

Fortsetzung Seite 26:

Lebergalle g/l	Blasengalle g/l	
6,4	2	Lecithin
9	5	anorgan. Stoffe
1,010	1,040	spez. Gew.

Zusammensetzung der Galle (n. Leuthard)

1.) Lebergalle-Blasengalle

Bei der Duodenalsondierung erhalten wir drei Gallefraktionen.

1. die A-Galle (Choledochusgalle mit Pankreas- und Duodenalsaft gemischt.
2. die B-Galle = Blasengalle und
3. die C-Galle = Lebergalle

Die Lebergalle ist goldgelb, dünnflüssig, nicht fadenziehend und empfindlich dem Serum isotonisch. In der Gallenblase werden vom Epithel Wasser, Mineralsalze und organische Gallenbestandteile resorbiert und der Galle Schleim zugesetzt. Die Blasengalle ist dann trüb, fadenziehend, bitter, dickflüssig und von braun-grüner Farbe. Die Lebergalle besteht zu 96-97 % aus Wasser, während die Blasengalle nur noch 82-84 % enthält. Da mit dem Wasser auch die Alkalisalze rückresorbiert werden, bleibt der osmotische Druck der Galle konstant. (Genaue Gegenüberstellung der beiden Gallen siehe Abb.) Der p_H der Lebergalle (7,1-7,3) ist etwas höher als der der Blasengalle (6,9-7,7). Blasengalle ist beim Menschen etwas saurer als Fistelgalle.

Die Alkalireserve der Galle ist meist hoch, damit die Galle eine möglichst große Menge Salzsäure im Speisebrei neutralisieren kann. Der $NaHCO_3$-gehalt der Galle geht mit der HCl-Ausscheidung des Magens parallel. Durch seine Rückresorption in der Gallenblase nimmt die Alkalireserve der Blasengalle ab. Es entsteht die weiße Galle.

2.) Die weiße Galle

Unter der "weißen Galle" versteht man eine klare, schwach alkalische Flüssigkeit mit niedrigem spezifischen Gewicht, die weder Cholesterin noch Gallenfarbstoffe enthält. Sie kann gewonnen werden, indem man den Gallengang an zwei Stellen

abbindet und die über der ersten Ligatur anfallende Galle ableitet. Das zwischen den beiden Ligaturen produzierte Sekret entspricht der weißen Galle. Beim Menschen kommt sie bei Verlegung von Gallewegen vor und besteht dann aus dem Sekret der Gallenblase und der tieferliegenden Gallenwege. BOUCHIER (19) zeigte bei mehreren Patienten mit Cholelithiasis oder nach Cholecystektomie, daß die weiße Galle keine homogene Flüssigkeit darstellt. Ihre physikalischen und chemischen Charakteristica sowie Viskosität und Schleimgehalt sind verschieden und hängen von der Quelle der produzierten Galle ab.

3.) Die chemische Zusammensetzung der Galle

Die Galle enthält in ihrer chemischen Zusammensetzung Cholate, Gallenfarbstoffe, Alkali- und Erdalkalisalze, Spuren von Schwermetallen, Aminosäuren, Mucin, Phosphaten, gepaarte Glucuron- und Schwefelsäuren, Lecithin und Cholesterin. Außerdem viele endogene und exogene Ausscheidungsprodukte, denn sie ist ja Sekret und Exkret zugleich. Sie besitzt Cholate zur Resorption der Nahrung und scheidet Endprodukte des Stoffwechsels aus, wie z.B. Gallenfarbstoffe und inaktive Hormonderivate. Die Galle wirkt fast wie ein Überlaufsystem für Stoffwechselschlacken, denn Bilirubin, Biliverdin und Urobilinogen sind die Endstationen des Hämoglobinabbaus im RES und in der Leber.

Zusammensetzung von Lebergalle und Blasengalle (in g/l). Schätzt man die vom Menschen produzierte Menge von Lebergalle auf etwa 1 l täglich, so geben die in Spalte I wiedergegebenen Zahlen gleichzeitig auch die mit der Lebergalle je Tag ausgeschiedene Gesamtmenge der angeführten Stoffe in g an.

	Mensch		Hund		Schwein	Rind
	Leber-galle	Blasen-galle	Leber-galle	Blasen galle	Blasen-galle	Blasen galle
Wasser	967-977	820	955-977	776-886	811-885	894
Trockensubstanz	23- 33	180	23- 45	114-246	115-189	106
Gesamt-N.	0,7-0,9	4,9	0,7-1,0	2,6-6,4	3,7-4,8	2,7
Gesamt-P	0,1-0,2	1,4	0,1-0,15	0,9-2,8	0,5-1,2	0,2
Cholin	0,4-0,9	5,5	0,4-0,6	3,4-11,1	1,8-4,5	0,8
Gallensaure Salze	7- 14	115	5- 24	79-150	85-120	72
Fettsäuren	1,6-3,4	24	1,8-2,7	16- 50	8,2- 20	3,7
Lecithin	1,0-5,8	35	2,5- 4	23- 70	12- 29	5,2

Fortsetzung Seite 29:

Fortsetzung der Tabelle:

	Mensch		Hund		Schwein	Rind
	Leber-	Blasen-	Leber-	Blasen-	Blasen-	Blasen-
	galle	galle	galle	galle	galle	galle
Cholesterin	0,8-2,1	4,3	0,08-0,15	0,8-1,0	1,3-1,8	0,4
Protein	1,4-2,7	4,5	1,3-2,1	1,9-5,2	2,8-4,1	4,2
Bilirubin	0,32-0,62	1,4	0,42-0,55	0,9-1,7	0,3-0,6	+
Gesamt-Kohlenhydrat	0,4-0,9	2,4	+	7,4-9,4	1,2-3,0	+
Reduzierende Zucker	0,2-0,5	0,8	+	0,6-0,7	0,4-1,5	+
+ Nicht bestimmt					nach Pavel	

a) Bilirubin und sein enterohepatischer Kreislauf

Bilirubin. Aus dem Porphyrinrest des Hämoglobins der Erythrocyten entstehen Pyrrolfarbstoffe, die im Stoffwechsel nicht abgebaut werden können. Ihre Ausscheidung erfolgt in der Galle. Die Erythrocyten werden im RES abgebaut, und das mit Bilirubin angereicherte Blut strömt zur Leber. Von den Kupfer'schen Sternzellen wird das Bilirubin direkt an die Leberzellen weitergegeben und mit der Galle ausgeschieden. Die Lebergalle enthält 32-62 mg%, die Blasengalle 140 mg% Bilirubin. Die Bilirubinausscheidung ist unabhängig von der Gallenmenge. Das in der Galle enthaltene Bilirubin bildet teils mit den Gallensäuren einen durch Cellophanmembranen dialysierbaren Komplex, andererseits ist es in nicht dialysabler Form an Lecithin und an Proteine gebunden.

In kleinen Mengen (11 Galle enthält 13,4 mg) wird auch Biliverdin ausgeschieden, das physiologischerweise in großem Ausmaß in der Leber zu Bilirubin reduziert wird. Bei Glycogenmangel der Leber treten deshalb vermehrte Biliverdinmengen in der Galle auf. Die höchsten Serumwerte sind bei extrahepatischen meist malignen Gallengangsverschlüssen bekannt geworden (146).

Die normale totale, im Blut kreisende Bilirubinkonzentration beträgt rund 0,8 - 1,5 mg%, und besteht aus direktem und indirektem Bilirubin, die mit der Reaktion nach van den Bergh zu unterscheiden sind. Beim direkten Bilirubin gibt das Diazoreagens mit Sulfanilsäure eine Farbreaktion ohne Alkoholzusatz, bei indirektem tritt die Reaktion nur unter Alkoholzusatz ein. FLASCHENTRÄGER vertritt die allgemeine Meinung, daß das Bilirubin im RES an den Globinanteil des abgebauten Hämoglobinmoleküls gebunden und so an das Blut bzw. die Leber-

zellen abgegeben wird. Sie setzen das Bilirubin aus dieser Bindung frei, konjugieren jedes Molekül mit zwei Glucuronsäuremolekülen und scheiden es in die Galle aus (0,5-2g täglich). Tritt die Galle im Verlauf eines Regurgitationsikterus ins Blut über, so verbindet sich das Bilirubin sofort mit dem im Plasma vorhandenen Serumalbumin. Das indirekte (vom Reticuloendothel herstammende) Bilirubin ist also an Globin, das direkte dagegen an Serumalbumin im Blut gebunden. Nur das direkte konjugierte Bilirubin kann durch die Niere ausgeschieden werden, da es frei wasserlöslich ist. Bei Stauungsikterus steigt das direkte Bilirubin im Serum und erscheint im Urin. NAJJAR behauptet, daß die zwei verschiedenen Bilirubine sich nicht in ihrer Bindung an Eiweiß, sondern an ein Metall unterscheiden.

Der enterohepatische Kreislauf des Bilirubins. Ein großer Teil der in der Galle ausgeschiedenen Gallenfarbstoffe wird im Darm resorbiert und kehrt zur Leber zurück. Das Bilirubin wird zuerst im Darm reduziert, dann wird ein Teil der Reduktionsprodukte rückresorbiert und über die Pfortader zur Leber zurückgebracht.

Durch die Darmbakterien Escherichia coli und Bacillus verrucosus wird im Coecum und Dickdarm Bilirubin zu Stercobilin und Stercobilinogen reduziert. Diese beiden Substanzen nennt man zusammen mit den im Stuhl vorkommenden Urobilin und Urobilinogen die Urobilinsubstanzen. Ein Teil des in den Darm gelangenden Bilirubins wird als reduziertes Urobilin zur Leber rückresorbiert. Die Resorption kann nur als Stercobilin und -bilinogen im Dickdarm erfolgen, da Bilirubin nur im Dünndarm vorkommt und dort nicht resorbiert werden kann. Der größte Teil der resorbierten Urobilinkörper gelangt mit dem Pfortaderblut in die Leber; kleine Mengen werden im Rectum resorbiert und kommen über den Plexus haemorrhoidalis in den großen Kreislauf. Die Leber nimmt fast alles auf, sodaß bei Gesunden nur noch Spuren von Urobilinen im Blut gefunden werden (0,5-1,6 mg pro Tag im Harn). Sie reoxydiert wieder zu Bilirubin und scheidet es in die Galle aus. Ist der Gehalt des Pfortaderbluts an Stercobilin sehr erhöht, so gelangen die Teile, die nicht von der Leber aufgenommen werden können in die Lebervene und werden durch die Niere ausgeschieden. LESTER und SCHMID (97) zeigten an einem Kind mit Hyperbilirubinämie, dem man radioaktiv markiertes Bilirubin intraduodenal zuführte, daß von diesem markierten Gallefarbstoff 80 % als freies Bilirubin resorbiert wurden. Von zugeführtem rein gebundenen Bilirubin wurden nur 8 % resorbiert und im Serum wiedergefunden. Man schließt daraus, daß die Bindung des Bilirubins an Glucuronsäure beim Menschen die Rückresorption des Bilirubins aus dem Darm verhindert und damit gleichzeitig einen enterohepatischen Bilirubinkreislauf ausschaltet. Dadurch wird eine hinreichende Gallenausscheidung durch den Darm garantiert.

Durch eine Störung des enterohepatischen Kreislaufs aller Gallenbestandteile, wie es THUREBORN experimentell gelungen ist (152), kommt es schon nach 1-4 Stunden zu einer Störung der normalen Zusammensetzung der Galle. Der Anteil an Gallensäuren und Phosphatiden wird vermindert bei praktisch unverändertem Cholesteringehalt. Da die ungestörte Gallezusammensetzung zur Aufrechterhaltung des kolloidalen Gleichgewichts in der Galle erforderlich ist, wäre es möglich, daß die so veränderte Galle die Entstehung von Gallensteinen begünstigt.

b) Anorganische Bestandteile der Galle

Na, K, Ca und Mg-Ionen sind in der Galle in größerer Menge enthalten als im Serum-, Ca dagegen weniger. Die höchsten Na^+-Werte und die niedrigsten Cl^--Werte wurden immer dann beobachtet, wenn der Gallensäuregehalt der Galle am höchsten war (131). In der Menge der anorganischen Ionen hat die Galle große Ähnlichkeit mit dem Pankreassekret.

		Magensaft	Pankreassekret	Galle
Werte beim	Na	217	300	302
Hund in mg%	K	33	41	32
	Cl	578	362	352

Anorganisches Phosphat ist in der Lebergalle nur in Spuren, in der Blasengalle durch die Zerlegung des in der Galle enthaltenen Lecithins unter der Wirkung der Gallenphosphatasen etwas mehr enthalten. Sulfat wird in die Galle ausgeschieden, zum größten Teil aber wieder in den tiefen Darmabschnitten rückresorbiert, und dann genauso wie Chlorid und die Alkalimetalle durch die Niere eliminiert.

Das Calcium der Galle ist vom normalen Ca-Spiegel im Blut unabhängig und mengenmäßig sehr unterschiedlich. Aus postoperativen Gallefisteln wurde beim Menschen 4-9 mg% Ca gefunden; es war vermehrt bei allgemeiner Zunahme der Gallenausscheidung und unbeeinflußbar durch orale Ca-zufuhr. Die bedeutende Kalziumausscheidung durch die Galle kann nach Anlegen einer äußeren Gallefistel gefährlich werden, da es zu Ca-Verlust und entsprechenden Folgen mit Krämpfen kommen kann. Das ausgeschiedene Kalzium stammt aus dem allgemeinen Ca-"pool" der Leber. Es wird in der Gallenblase praktisch nicht rückresorbiert und nimmt deshalb in ihr bis auf 41 mg% zu (83). Dafür wird das mit der Galle ins Duodenum gelangende Ca beim gesunden Menschen völlig resorbiert (22). Das mit den Faeces

ausgeschiedene Ca stammt wahrscheinlich von unterhalb der möglichen Galleresorption gelegenen Stellen, d.h. von der Ca-Sekretion im unteren Dünndarm und im Dickdarm. BRISCOEs Untersuchungen erhärten die Beobachtungen (68; 127), daß bei älteren Menschen Kalzium mit dem Stuhl mehr ausgeschieden wird als im Urin. Bei 10jährigen Knaben ist es umgekehrt. Das kann evtl. dadurch erklärt werden, daß mit zunehmendem Alter das im Stuhl ausgeschiedene endogene (sezernierte) und exogene (gegessene) Ca zunimmt. Das mit der Galle sezernierte Kalzium wird vor dem mit der Nahrung aufgenommenen bevorzugt resorbiert. Die Galle enthält eine Ca-Konzentration, die ähnlich der im Serumultrazentrifugat ist.

In kleinen Mengen werden mit der Galle Schwermetalle ausgeschieden (Fe, Cu, Co, Mn). Eventuell bei Tieren auch Ni, Ga, Pb, Kieselsäure und bei Vergiftungen Selen.

c) Aminosäuren und N-haltige Abbauprodukte

Außer dem an die Gallensäuren gebundenen Glycin und Taurin enthält die Galle kleine Mengen freier Aminosäuren, die mit Hilfe der papierchromatischen Technik nachgewiesen werden (86); Alanin, Asparaginsäure, Cystin/Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycocoll, Leucin/Isoleucin, Lysin, Methionin, Taurin, Threonin, Tyramin und Valin. Bei pathologischen sowie verschiedenen normalen Gallesäften konnten keine grundsätzlichen Unterschiede des Grundmusters nachgewiesen werden. In kleinen Mengen kommen Harnsäure, Allantoin-Kreatinin und Ammoniumsalze in der Galle vor; dazu Harnstoff in geringerer Menge als im Blut. Die Harnsäureausscheidung in der Galle steigt bei Niereninsuffizienz an.

d) Proteine und Mucine

Schleim ist in großer Menge besonders in der Blasengalle vorhanden, während sein Gehalt in der Lebergalle nur etwa 1g/l beträgt (119).

Die Mucine bilden nur einen Teil des Gesamtproteingehalts der Galle (beim Menschen 100-160 mg/100 mg Galle). Sie sind bei Erkrankungen des galleableitenden Apparats vermehrt. Aus zwei Litern normaler gemischter Menschengalle konnten 20 g Mucin und 1,8 g Mucoid gewonnen werden. Die Mucinfraktion enthält Galactose und Glucosamin (1,7 : 1), aber keine Hexuronsäure (153). Entzündliche Leberprozesse können den Proteingehalt der Galle erheblich steigern. Die Glycoproteine

(Hexosamin, Glucosamin, Galactosamin) sollen zum größten Teil aus der schleimigen Sekretion der Drüsen der Gallenwege und zum kleineren Teil aus der Leberzelle stammen (119). Die Albumine, die besonders in der Blasengalle in hoher Konzentration vorhanden sind, haben eine stabilisierende Wirkung auf die Eukolloidalität der Galle. Albumine und Globuline sind in der Galle im Verhältnis 1:2 enthalten; CLAUSEN stellte ein 1:1-Verhältnis fest (31). Durch die Papierelektrophorese wurden in der Galle fünf Eiweißfraktionen nachgewiesen, die in der Wanderungsgeschwindigkeit mit den Serumproteinen übereinstimmen. Die "Proteinocholie" muß nicht mit pathologischen Leberveränderungen einhergeben, sondern ist wahrscheinlich auf eine physiologische Permeabilität am Hepaton für Serumeiweißkörper zurückzuführen (47). Entsprechend dem Schleimgehalt (bei pathologischer Galle) bzw. dem Bilirubin- und Schleimgehalt (bei normaler Blasengalle) ändert sich auch die Viscosität der Galleflüssigkeit. Sie ist abhängig einerseits von der Menge der großmolekularen Schleimsubstanzen und andererseits von der Konzentration der Galle selbst(20).

e) Kohlehydrate und Enzyme

Kohlehydrate. Die normale Galle des Menschen enthält reduzierte Kohlehydratstoffe, die 20-50 mg% Glucose entsprechen. Die Reduktion ist teils durch Glucoronsäuren oder Glutathion und teils durch Glucose verursacht. Verfütterung von Zucker oder Adrenalin und Pankreasextirpation steigern die Menge des Reduktionswertes. Durch Gallensalze ausgelöste Cholerese setzt den Reduktionswert der Galle herab. Auch im Mucin sind proteingebundene Kohlehydrate vorhanden. Der Gesamtkohlehydratgehalt beträgt in der menschlichen Lebergalle 35-92 mg%, in der Blasengalle 239 mg%. An Zuckern kommen Galactose, Glucose, Arabinose und Ribose vor (119).

Enzyme. Hauptsächlich enthält die Galle ein kompliziertes System von Phosphatasen, das aus vielen Einzelenzymen besteht, die verschiedene p_H-Optimen haben. Glycero- und Pyrophosphat werden in der Galle enzymatisch gespalten. Die Phosphodiesterase spaltet Nucleinsäuren. Wahrscheinlich werden die mit der Galle ausgeschiedenen Phosphatasen in der Gallenblase inaktiviert oder zurückresorbiert, was aber nicht bewiesen werden kann. Die alkalische Phosphatase ist in der menschlichen Leber vor allem in den Zellkernen nachweisbar, und tritt bei akuter Hepatitis besonders vermehrt auf. Neben den Phosphatasen sind beim Menschen noch Gallenamylase und -katalase, bei Tieren außerdem Lipase und proteolytische Fermente in der Galle nachgewiesen worden.

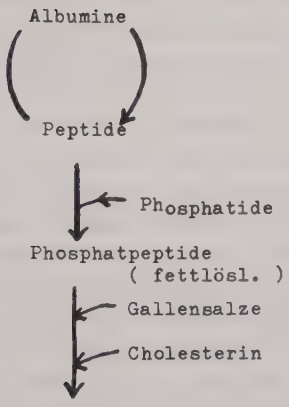
f) Lipide, Phosphatide und Cholesterin

Lipide. Die Lipide sind außer Bilirubin und den Gallensalzen die Hauptbestandteile der Galle. Die Lebergalle enthält 500-600 mg% Lipide, was etwa der Menge im Blutplasma entspricht. Die Blasengalle enthält das Mehrfache davon. Die Hauptmenge der Gallenlipide wird von Phosphatiden, Cholesterin, Fettsäuren und Glyceriden gebildet. Phosphatide und Cholesterin sind in der menschlichen Galle im Verhältnis 5:1 enthalten.

Lipidgehalt der menschl. Blasengalle (g/100 ccm)

Trocken-substanz	Gesamt-lipide	Chole-sterin	Lecithin	freie Fett-S.	Neutral-fett
15,8	2,55	0,41	1,98	0,13	0,13

Die Gallefette, abgesehen von den konjugierten Gallesalzen, bestehen hauptsächlich aus Phosphoaminofetten, die im Aufbau fast mit den Lecithinen identisch sind, und aus Cholesterin. Es ist bekannt, daß die konjugierten Gallensalze eine wichtige Rolle in der "Löslichmachung" der Fette haben. ISAKSSON zeigte die Existenz von Lecithin-Gallesalzverbindungen, die wahrscheinlich noch eine höhere Gallesalzkapazität haben als reine Gallensalze, um Cholesterin in wäßriger Phase zu lösen. Das Verhältnis 3:1 in diesem Komplex zwischen Gallesalz- und Lecithin scheint konstant zu sein. In der Elektrophorese verschwindet die Gallefraktion, die Cholesterin und Gallensalze, aber keine Spur von Lecithin enthält. Das läßt an eine Lösung der Cholesterin-Gallesalzverbindung aus diesem Komplex denken, dessen zentraler Teil aus Lecithin bestehen könnte (75). Das Cholesterin ist nicht wie Lecithin durch die Gallensalze maskiert; es besitzt eine leicht angreifbare oberflächliche Position im Komplex, auf dem es anscheinend durch die Vermittlung der Gallensalze fixiert ist. Der Gallekomplex, der in der Lebergalle gebildet wird, hat etwa ein Molekulargewicht von 15-40 000. Er besitzt einen zentralen, makromolekularen Phosphatkern, der von den Gallesalzen umgeben ist, die für die Löslichmachung der in wäßriger Phase vorhandenen Stoffe verantwortlich sind. Seine Konzentration ist ein Faktor der Stabilität, seine Verteilung ein Faktor der partiellen Lösung des Komplexes, besonders des Cholesterins und der Gallensalze.



Gallekomplex
(wasser- und fettlöslich)

Hypothese über die Gallenkomplexbildung (n. J. C. Hauton)

Phosphatide. Der Phosphatidgehalt der menschlichen Galle (1098-1160 mg%) steigt bei der Konzentrierung der Galle in der Gallenblase stark an. Das in der Galle enthaltene Phosphatid ist ein Lecithin. Lecithin und gallensaure Salze bilden stabile Komplexe von sehr stark emulgierender Wirkung. Die Phospholipide der Galle werden in den Leberzellen gebildet. Cholinmangel ergibt eine Fettansammlung in der Leber, eine Verringerung des Gesamtlipidgehalts und der Cholesterinmenge der Galle. Bei Bebrüten der Galle wird Lecithin zum Teil aufgespalten, wobei freies Cholin entsteht. Im molekularen Verhältnis zu ihm steht freigesetztes Phosphat, das entsprechend ansteigt. Der Gehalt der Galle an Fettsäuren beträgt etwa 44-120 mg%. Auch kleine Mengen Neutralfette sind enthalten.

Cholesterin. Cholesterin ist als freies, unverestertes Cholesterin, als kleiner Anteil von Seife, als Lecithin und Fettsäure von endo- und exogener Herkunft in einer vom Blutcholesterin unabhängigen Menge in der Galle enthalten. Es ist nicht wasserlöslich und wird durch Gallensäuren, Phosphatide und cyclische Ami-

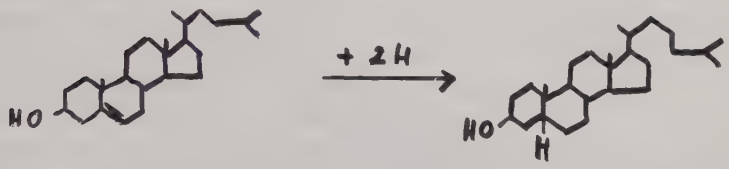
ne in Lösung gehalten (119). Gallensäuren und Phosphatide bilden einen stabilen Komplex, dem die eigentliche Wirkung zukommt. Im Gegensatz zu der weitgehend konstant bleibenden Ausscheidung der Gallenfarbstoffe, wird die in der Galle ausgeschiedene Cholesterinmenge durch die Ernährung stark beeinflußt. Bei Hunger sinkt sie stark ab, bei zunehmender Ernährung steigt sie an, unabhängig davon, ob die zugeführte Nahrung viel oder wenig Cholesterin enthält. Bei hohem Fettgehalt der Nahrung scheint der Cholesteringehalt der Galle etwas zuzunehmen. Choleretica wie Gallensäure und Atophan steigern mit der Gallenmenge auch die Cholesterinkonzentration; besonders stark, wenn gallensaure Salze gleichzeitig verabreicht werden. Das aus zerstörten Erythrocyten freigesetzte Cholesterin erhöht die Menge des Gallencholesterins nicht. Wenn die Cholesterinsynthese in der Leber vermindert ist, z.B. bei toxischen Leberschäden, ist auch die Cholesterinausscheidung in der Galle herabgesetzt. Die gleichzeitige Anwesenheit von Gallensäuren und Cholesterin in der Galle zeigt, daß es besondere Stoffwechseleinrichtungen zur Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts zwischen Aufnahme in der Nahrung und Elimination in der Galle gibt (116). Die Galle scheint ein Überlaufventil für Cholesterin zu sein, nicht nur in der Cholesterinausscheidung selbst, sondern vor allem in der Ausscheidung von Gallensäuren. Sie wirken nach ihrer Rückresorption choleretisch und so schließt sich der Funktionskreis. Thyreoideapräparate steigern die Cholesterinausscheidung in der Galle. Wurde radioaktiv markiertes Cholesterin Ratten i.v. injiziert, so erschienen 40 % der Radioaktivität in der Galle und zwar fast alles in Form verseifbarer Verbindungen (also als Gallensäuren). Ein kleiner Teil des ^{14}C wurde durch die Darmmucosa als Cholesterin ausgeschieden (139). Die Leber ist trotz der relativ geringen durch sie ausgeschiedenen Menge das wichtigste Ausscheidungsorgan des Cholesterinstoffwechsels. Nicht weil sie Cholesterin direkt ausscheidet, sondern durch ihre Sekretion von Gallensäuren. Das mit der Galle ausgeschiedene Cholesterin ist nur die Restsubstanz, die durch die Gallensäuren nicht oxydiert wurde.

Der Cholesteringehalt nimmt während des Aufenthalts der Galle in der Gallenblase stark zu, d.h. das Cholesterin wird in der Gallenblase durch Rückresorption von Wasser konzentriert. In sehr geringem Ausmaß ist auch eine Resorption von Cholesterin selbst in Gegenwart von Gallensäuren möglich.

Es scheint, daß für das mit der Galle in den Darm ausgeschiedene Cholesterin ein enterohepatischer Kreislauf besteht in dem Sinne, daß es im Darm zusammen mit Fettsäuren verestert und als Ester wieder resorbiert wird. Gallensalze müssen unbedingt anwesend sein, wenn Cholesterin überhaupt in die Darmschleimhaut aufgenommen werden soll. Nur ein kleiner Teil des Cholesterins wird durch die Darm-

bakterien in unresorbierbares Koprosterin verwandelt und mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Hauptmenge dieses ausgeschiedenen Koprosterins stammt aus Cholesterin, das durch Sekretion oder Abschilferung von Epithelzellen aus der Mucosa des Darms in den Darminhalt gelangt. Der größte Teil der Umwandlung des Cholesterins in Koprostanol geht nicht über Δ^4-Cholestenon und Koprostanon, sondern durch direkte Hydrogenierung der Doppelbindung in cis-Stellung.

Cholesterin Koprosterin



Mit der Nahrung zugeführtes Cholesterin ist im Gegensatz zum Cholesterin der Galle teils frei und teils verestert. Im Darmlumen wird der größte Teil der Cholesterinester hydrolysiert zu Fettsäuren und zu freiem Cholesterin, was der Wirkung der Colesterinesterase des Pankreas zuzuschreiben ist.

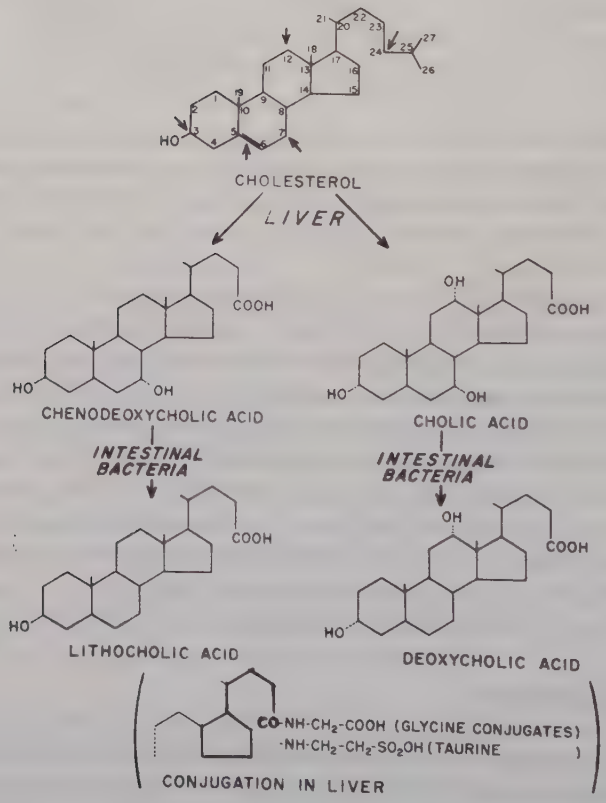
Während der Absorption im Darm tritt freies Cholesterin aus dem Lumen in die Intestinalschleimhaut und mischt sich mit dem "pool" freien Cholesterins in der Mucosa. Es wird hauptsächlich mit Fettsäuren verestert und passiert in die Darmlymphe zusammen mit Triglyceriden und Phosphatiden in Form von Chylomikronen. Bei Untersuchungen über die Fettabsorption wurde gezeigt, daß die Cholesterinveresterung in vivo eine ausgesprochene Vorliebe hat für Ölsäure, evtl. Palmitinsäure, Stearin- und Linolsäure. Die Leber nimmt fast 90 % der anfangs anfallenden Cholesterinester vom Blut auf und gibt sie im Laufe von 24 Stunden wieder ab, sodaß ein Ausgleich zwischen dem Cholesteringehalt in Leber, Blut und peripheren Geweben entsteht.

g) Die Gallensäuren:

Die Größe der Gallensäureneubildung in den Leberzellen scheint vom Anstieg der resorbierten Gallesäuren kontrolliert zu werden, die zur Leber zurückkehren. Wie dieser Mechanismus vor sich geht ist nicht bekannt. In der Lebergalle des Menschen findet man 200 - 1830 mg Gallesäuren/100 ml Lebergalle, in der Blasen-

galle 1500 - 10000 mg/100 ml Galle. Die menschliche Galle enthält Chol-Säure, Desoxy-Chol-Säure, Chen odesoxy-Cholsäure und kleine Mengen von Lithochol-Säure. Diese Gallensäuren sind teils an Taurin, teils an Glycin gebunden. In der Fistelgalle stehen sie im Mengenverhältnis Cholsäure:Desoxycholsäure = 58:42(54).

Bildung der Gallensäuren. Gallensäure entsteht durch oxydative Verkürzung der Seitenkette des Cholesterins, wobei aber das Ringsystem vorhanden bleibt.



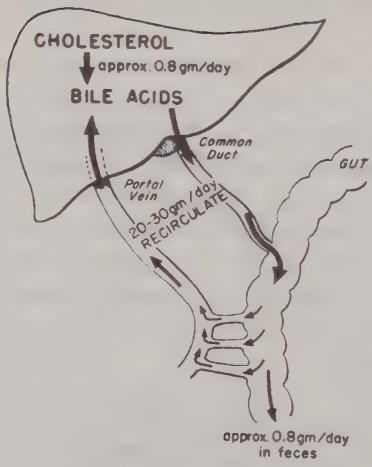
Koprosterin, das chemisch ähnlich wie Cholesterin gebaut ist, regt die Gallensäurebildung nach Art eines exogenen Cholereticums an.

Wahrscheinlich sind die Mitochondrien der Leber verantwortlich für die Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäure. Es scheint, daß bei der Gallensäurebildung der Steroidkern hydrolysiert wird, bevor die Oxydation der Seitenkette beendet ist (156). Jedenfalls wird die Isopropylgruppe der Seitenkette am C_{24} des Cholesterins abgetrennt und durch eine Karboxylgruppe ersetzt, durch die die Konjugation mit Taurin oder Glycin stattfindet. Fast 80-90 % des zur Verfügung stehenden Cholesterins kann über Cholestanol und Koprostanol (10) in Gallensäure umgewandelt werden. Der Rest wird im Stuhl als neutrales Sterin ausgeschieden (139). Eine kleine unbestimmte Menge Cholesterin wird wahrscheinlich zur Synthese der Steroidhormone verwendet.

Das Cholesterin wird von der Leber synthetisiert und direkt zusammen mit Bilirubin und den Gallesalzen in die Galle sezerniert. Es dringt ins Blut und damit in den Kreislauf nur dann ein, wenn die Gallengänge versperrt sind. MENDIOROZ behauptet, daß das Cholesterin z.T. auch mit den Gallesalzen verbunden wird zu einem Cholesterin -Gallesalz zweiter Ordnung, das in einem eigenen, vom Blutweg unabhängigen Stoffwechselweg sezerniert und resorbiert wird (107). Der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren: Die tägliche Galleproduktion korrespondiert wie oben erwähnt mit einem Verlust von 620 mg Cholesterin und anderen Steroiden (102). Nur 5 % der produzierten Gallensäuren werden von den Darmbakterien zerstört. Die restlichen in den Darm gelangenden 95 % werden wieder resorbiert und neu sezerniert. Bei jedem Kreislauf muß von der Leber nur sehr wenig Gallensäure zugefügt werden (0,72 g/die). Diese kleine Menge wird jedesmal dem Gallensäurespiegel von 20-30 g zugefügt, der durch Galletrakt, Dünndarm, Coecum und Vena portae circuliert und recirculiert (s. Abb.).

Der wichtige Einfluß des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren auf den Cholesterinstoffwechsel wurde von BERGSTROM und DANIELSSON beschrieben. Sie zeigten, daß nach Unterbrechung des Kreislaufs der Gallensäuren (durch Anlegen einer externen Fistel) zwölf mal mehr Gallensäure synthetisiert wird als unter normalen Umständen (14).

Es ist wahrscheinlich, daß das Ausmaß der Cholesterinoxydation in der Leber den Cholesterinspiegel des Serums bedeutend beeinflussen kann (148). Damit müßte auch bei oraler Gabe von Gallensäuren das Serumcholesterin zunehmen. Es wurde aber gezeigt (9), daß injizierte Gallensäuren einen hemmenden Effekt auf die Cholesterinbildung in der Rattenleber haben.



Einfluß der Bakterienflora des Darms auf den enterohepatischen Kreislauf: Die Mikroorganismen des Darms spalten die konjugierten Gallensäuren im Coecum und weiter distal (113). Man hat festgestellt, daß keimfrei gehaltene Ratten und Tiere, die lange Zeit mit Antibioticas behandelt wurden, nur konjugierte Gallensalze mit den Faeces ausscheiden. Die Darmbakterien sind außerdem fähig, die 7hydroxylgruppe der Chenodesoxy - und der Cholsäure zu übertragen und dabei die Desoxychol- und die Lithochol-Säure zu bilden. Vor allen Dingen ist die Darmflora für den Anteil der Gallensäuren verantwortlich, der normalerweise dem enterohepatischen Kreislauf entgeht und im Stuhl ausgeschieden wird. NORMAN berichtet, daß die Hydrolyse der konjugierten Gallensäuren hauptsächlich durch die Bakterien des Darmtrakts ausgeführt wird (113), während HAMASAKI glaubt, daß dies auch in den Zellen der Darmschleimhaut geschieht (66). Diese Hypothese wurde in neuesten Untersuchungen widerlegt und deutlich gemacht, daß der größte Teil der Glycochol-Säure im Verlauf des enterohepatischen Kreislaufs von Darmbakterien hydrolysiert wird, während eine kleine Menge auch durch die Glycocholase der Leber hydrolysiert werden kann (155).

Beeinflussung der Gallensäurebildung. In Hungerzeiten sinkt die Gallensäurebildung ab, während sie nach Verfütterung von Fleisch (besonders Leber und Niere) und cholesterinreicher Nahrung stark ansteigt. Für sie ist im Allgemeinen die Zu-

fuhr aller essentiellen Aminosäuren unbedingt erforderlich. Im Gegensatz zur Gesamtgallebildung zeigt die Produktion speziell der Gallensäuren keinen Tag-Nacht-Rhytmus. Bei Unterbrechung des Galleabflusses gelangen die Gallensäuren in die Leberlymphe, dann ins Blut und weiter in die Gewebsflüssigkeit. Ihrer Wirkung sind die Begleiterscheinungen des Ikterus, wie Bradycardie, Blutdrucksenkung und neuromuskuläre Symptome zuzuschreiben. Bei bestehendem Ikterus werden die in der Leber gebildeten Gallensäuren von der Niere ausgeschieden. Pharmakologisch gesehen sind die Gallensäuren starke Choleretica. Wie die Saponine irritieren sie die Schleimhäute und haben eine digitalisähnliche Wirkung am Herzen. Bei i.v.-Gabe erzeugen die Gallensalze verschiedene nervöse und cardiale Depressionen und Hämolyse, während sie oral zugeführt im Allgemeinen nicht toxisch wirken. RABL beschrieb allerdings bei längerer Decholinfütterung von Mäusen eine Vergrößerung und gelb-braune Verfärbung der Leberzellen, was er auf die Oberflächenaktivität der Gallensalze zurückführte (126). Andere Zellen wurden nicht angegriffen.

Die Gallensäuren im Stoffwechsel. Die Leber vermag niedrige in höher oxydierte Gallensäuren zu verwandeln. Auch reduktive Umwandlung wurde nachgewiesen. Wir scheiden die Gallensäuren zu 80 % in gekoppelter und zu 20 % in freier Form aus. Von den gekoppelten sind wieder 80 % an Glycin und 20 % an Taurin gebunden (54). An gesunden Versuchspersonen wurde das Verhältnis von glycin- zu tauringebundenen Gallensäuren mit 3,2 bestimmt (141). Freie Gallensäuren fand man nur in Spuren. Chol-Säure: Chenodesoxychol-Säure: Desoxychol-Säure = 1,1 : 1 : 0,6. In den tieferen Darmabschnitten schwankt der Gallensäuregehalt gering, ebenso bei fehlender Gallenblase. Die Verteilungsverhältnisse von Taurin- und Glycinpaarung und von Tri- und Dioxycholan-Säure bleiben über Ort und Zeit fast unverändert. Bemerkenswert ist noch der verschiedene Gallensäuregehalt der Gallenblase bei Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen. BONGIOVANNI (15) bewies in seinen Versuchen, daß der früher angenommene Mangel an 3ß-hydroxy-steroid-dehydrogenase bei Kindern (78, 36) nicht zutreffen kann, da solche Fermente überhaupt nicht gefunden wurden.

Die normale Gallensäuremenge in der Gallenblase beträgt beim Erwachsenen 12 - 88 mg/ ml Galle. Die gesamte Konzentration ist bei Frühgeburten geringer; außerdem fehlt in der ersten Lebenszeit die Desoxychol-Säure. Die mit Taurin konjugierten Gallensäuren überwiegen im frühen Lebensalter. Die an Glycin gebundenen nehmen langsam zu, bis mit 7 bis 12 Monaten ungefähr das normale Verhältnis erreicht ist. Vielleicht ist es nicht ganz falsch, die Anwesenheit von Gallensäuren mit einer 3ß hydroxyfunktion im frühen Alter anzunehmen in Hinsicht auf

die reichliche Menge von entsprechenden Steroiden im Neugeborenenblut, die aus der Nebenniere stammen.

Die Gallensäuren in der Verdauung. Die Galle bereitet bei der normalen Verdauung die Fette durch Emulgierung für die Resorption vor. Kommt der stark saure Magensaft ins Duodenum, dann wird die Dissoziation zurückgedrängt. Es entsteht ein kolloidales Gemisch von Gallensäuren und Abbauprodukten, an die auch Pepsin niedergeschlagen wird (116). Dazu gelangen Fett und die unter derSekretinwirkung vermehrt abgesonderte Pankreaslipase. Die allgemeine Meinung geht dahin, daß die Gallensäuren durch ein emulgierendes Mittel die Angriffsfläche für die Enzymaktion vergrößern. BORGSTROM (16) hat darauf hingewiesen, daß die Gallensäuren nicht direkt als Emulgatoren wirken, sondern als Reaktionsprodukte in Micellenform (s.u.). Eine ihrer wichtigsten Nebenfunktionen ist die Resorption der fettlöslichen Vitamine A, D, E und F. OLSON beschrieb erst kürzlich die wichtige Wirkung der Glycocholate auf die Resorption der ß-Karotene und die Bildung der Vit. A-Ester im Rattendarm. Eine Wirkung des Glycocholat s auf die Umwandlung von ß-Karotin zu Vitamin A in den Zellen der Darmschleimhaut kann als sicher angenommen werden. Die Hauptwirkung dieses Gallensalzes scheint der Transport von ß-Karotin in die Zelle zu sein (115).

Die Resorption von Steroidhormonen wird durch Gallensäuren nicht beeinflußt. Man gibt sie zur Anregung der Cholerese bei Cholangitis und nach chirurgischen Eingriffen an den Gallewegen, da die Gallensäuren auch mild bakteriostatisch gegen Escherichia coli wirken und die Dünn- und Dickdarmmotorik anregen.

Fettabsorption. Um die Jahrhundertwende entdeckte PFLÜGER, daß der Fettresorption im Darm eine Lipolyse durch die emulgierende Kraft der Gallensäuren vorausgehen muß. Diese Theorie wurde erweitert durch die Entdeckung der hydrotropen Kraft der Gallensalze, d.h. der Natrium- und Kaliumsalze der Glyco- und Taurocholsäure. Besonders BERGSTROM und DANIELSSON (14) beschäftigten sich mit diesem Thema: Im Stadium der Resorption im Dünndarm liegen die Fette in Form von Mizellen vor und werden so in Lösung gebracht. Moleküle, die wasserlöslich sind und beides, polare und nicht polare Gruppen besitzen (wie Seife, Gallensalze usw.), bilden in wässriger Lösung über einer bestimmten kritischen Konzentration Aggregate (Mizellen). Diese kritische Konzentration, an der die Bildung der Aggregate einsetzt, wird "Critical micellar concentration" (CMC) genannt.

Die Fettresorption der Verdauung findet in den oberen 100cm des Jejunums statt (17), wo eine Konzentration von 5-10 Aqu./l vorliegt. Diese Konzentration liegt

schon weit im Bereich der Mizellenbildung der Gallensalze; die CMC für freie und konjugierte Desoxychol-Säure beginnt bei 5 mÄqu./l, die der freien und konjugierten Gallensalze bei 12 mÄqu./l. Im oberen Teil des Darms liegen die Gallensäuren konjugiert mit Glycin und Taurin vor, und diese Verbindungen sind völlig ionisiert. In reinen Gallensalzlösungen wurde von DANIELSSON die Mizellenbildung mit einer Na-Ionenkonzentration von 0,15 Mol bei einem p_H von 6,3 gemessen (35). Unter diesen Bedingungen ist die CMC für konjugierte Gallensalze niedriger als in wässriger Lösung von Gallesalzen. Der Verdacht, daß die Mizellenbildung mit der Resorption von Glyceriden und Fettsäuren eng zusammenhängt, wird durch die Tatsache bestätigt, daß gefütterte Triglyceride nach teilweiser Hydrolyse als eine Mischung aus Monoglyceriden und Fettsäuren resorbiert werden. Auch WHEELER bewies durch die hohe Oberflächenaktivität der Gallensalze die Bildung polyionischer Aggregate, um die herum sich dann Kationen ("Gegenionen") lagern, sodaß eine äußere positive Ladung der Mizellen entsteht (162).

Cholesterinresorption. Auch für die Cholesterinresorption ist die Anwesenheit der Gallensalze unbedingt nötig. Der Mechanismus dieses Vorgangs ist noch nicht bekannt: wahrscheinlich spielt auch hier die Mizellenbildung für die Löslichmachung eine große Rolle.

Rolle der Gallensäuren im Fettstoffwechsel: Bestimmte Abschnitte der Darmschleimhaut führen aktive Synthese der Triglyceride aus, was nach Versuchungen festgestellt wurde, bei denen der Einfluß der Gallensäuren auf die Resorption und den Stoffwechsel von langkettigen Fettsäuren in der Schleimhaut des Dünndarms untersucht wurde. Außer ihren oberflächenaktiven Eigenschaften stimulieren die Gallensalze die Bildung von Glyceriden aus freien Fettsäuren durch Beeinflussung des Stoffwechsels der Schleimhautzellen.

Man kann sicher sagen, daß die Gallensalze durch ihre Mizellenbildung die Produkte der Lipolyse (Monoglyceride, freie Fettsäuren und wahrscheinlich auch Cholesterin) löslich machen. Experimentell wird offensichtlich, wie stark die Zugabe von Galle bzw. von Gallensalzen zu Cholesterin dessen Synthese hemmt. Bekanntlich vermögen die Gallensalze auch den Lipidgehalt des Bluts zu verringern, was meist auf physikalische Effekte zurückgeführt wird. Es besteht aber auch ein Einfluß chemischer Natur: a) in einer Minderung der ATP-, TPNH-, und DPNH-Bereitstellung, b) in einer verstärkten Umwandlung von Fettsäuren in Kohlenhydrate, und c) in einem Mangel an Enzymen und Cytochrom. Grundsätzlich müßte die Erhöhung des Serumcholesterins und der Serumlipoproteide bei Atherosklerose wirk-

sam durch Verabreichung von Gallensäuren zu bekämpfen sein.

Einfluß der Gallensalze auf die Calciumresorption im Duodenum: Nach in vivo-Versuchen mit Ratten über die Ca-resorption im Darm, kamen DUKAY und Mitarbeiter (50) zu den gleichen Ergebnissen wie andere Autoren schon vor ihnen (111, 142). Das Hauptresorptionsgebiet für Ca ist das Duodenum (nach 30 Min. 60 %); im Ileum und Jejunum wird viel weniger aufgenommen. Bei Unterbindung des Ductus choledochus sinkt die Calziumresorption fast auf Null ab. Gibt man dann ein Gemisch von Gallensalzen ins Duodenum, so steigt die Resorption trotz der Ligatur wieder an. Es ist sicher, daß die Galle nicht nur durch Schaffung eines günstigen p_H-Milieus die Ca-absorption anregt, sondern auch durch die spezifische Wirkung der Gallensalze (50).

Einfluß der Gallensäuren auf die tryptische Verdauung. Das Wirkungsoptimum der tryptischen Verdauungsfermente liegt im schwach alkalischen Bereich. Die Dünndarmreaktion ist aber meist schwach sauer bis neutral. Besonders VONK (157) schreibt den Gallensäuren die Bedeutung zu, die Diskrepanz dieser p_H-Werte ausschalten zu können, indem sie die Verdauungsgeschwindigkeit bei neutraler oder schwach saurer Reaktion steigern oder sogar das p_H-Optimum zu weniger alkalischen Werten hin verschieben. Neuere Arbeiten untersuchten die Trypsinverdauung verschiedener Proteine (Casein, Fibrin, Gelatine, Hämoglobin, Myosin, Serumeiweiß) unter der Einwirkung von gallensauren Salzen. Man stellte nur bei Hämoglobin eine Verbesserung der Trypsinwirkung durch den Zusatz von gallensauren Salzen fest, was aber wahrscheinlich nur ihren grenzflächenaktiven Eigenschaften zuzuschreiben ist. Die biologische Bedeutung der Gallensäuren für die tryptische Spaltung der Proteine ist also im Gegensatz zur VONK-'schen Theorie offenbar nur gering (112). Die letzten Untersuchungen sprechen sogar von einer Hemmung des Trypsins durch die Galle und im besonderen durch Gallensalze. Diese Hemmung soll fast vollkommen im Milieu der Blasengalle, 80 % in der Lebergalle und sehr schwach im verteilten Gallenmilieu (Duodenum!) sein. Sie läßt sich einerseits erklären durch die Bildung von Verbindungen zwischen Trypsin und Gallensalzen, die dann ausfallen, und andererseits inaktiv, allein durch die Anwesenheit der Gallensalze. Es wurde tatsächlich elektrophoretisch nachgewiesen, daß dadurch das Trypsin weit hinter seiner normalen elektrophoretischen Laufstrecke zurückbleibt (95). Die Verbindung zwischen Trypsin und Gallesalzen spielt eine Schutzrolle in den bileopankreatischen Wegen, erstens durch Hemmung des Trypsins und zweitens durch Niederschlag überschießender, gefährlicher Trypsinmengen im Duodenum. Diese Ausfällung kann physiologischerweise in den Galle- und

Pankreasgängen nicht entstehen. Die Rolle der Gallensalze in der Aktivierung des Trypsinogens ist noch ungeklärt.

Die Resorption der konjugierten Gallensalze. Wie Bilirubin werden auch die Gallensalze im Darm rückresorbiert und über die Leber wieder in die Galle ausgeschieden. BORGSTRÖM wie auch LACK (18, 93) zeigten, daß die Resorption reiner Gallensalze beim Menschen im distalen Dünndarm stattfindet, während die Fettresorption im proximalen Abschnitt überwiegt. Fett kann außerdem durch Mizellenlösung überall im Dünndarm resorbiert werden. Versuche mit Taurocholatlösung gleicher Ausgangskonzentration an der Mucosa und der Serosa des Darms zeigen, daß die Darmwand Taurocholat gegen einen bestimmten Gradienten konzentriert (33). Das bestätigt wieder, daß es sich bei der Gallensalzresorption um einen energieverbrauchenden aktiven Transport handelt. Die einzelnen Gallensalze hemmen sich in ihrem Transport durch die Mucosa gegenseitig. Fette und Gallensalze wandern getrennt durch die Darmschleimhaut, und zwar Gallensalze distal von der Gegend der Fettresorption, d.h. im distalen Jejunum oder noch tiefer. Die Gallensalzresorption ist also vernachlässigt an Stellen, wo eine ausgedehnte Fettresorption stattfindet (18, 93, 7). Die Menge der Recirculation der Gallensalze wurde mit markierten Salzen untersucht und festgestellt, daß der Gallensalzpool während der Verdauung einer Mahlzeit zwei mal kreist (17).

VI. DIE ROLLE DER GALLE IN DER VERDAUUNG

Obwohl die Galle kaum Fermente enthält, spielt sie eine wichtige Rolle in der Verdauung:

1.) Wirkung der Galle auf den Fettabbau:
   a) sie begünstigt die Emulsion der Fette durch die Wirkung ihrer Gallensalze auf die Verminderung der Oberflächenspannung;
   b) sie macht bestimmte waserunlösliche Substanzen löslich (Fettsäuren, Kalkseifen etc.)
   c) sie aktiviert Pankreaslipasen (s. später)

2.) Wirkung auf die Absorption:
   a) eine Verlegung der Gallenwege verhindert zwar nicht die Hydrolyse der Fette, es gibt aber keine Resorption.
      Zwei Mechanismen sind möglich:
      α) die Resorption der neutralen Fettröpfchen
      β) Fettsäuren und Gallensalze bilden Mizellen, d.h. Resorptionskomplexe
   b) Galle spielt eine wichtige Rolle in der Resorption der fettlösichen Vitamine A D E K.
   c) Galle vereinfacht die Ca-Resorption.

3.) Verschiedene Fähigkeiten:
   a) Förderung aller anderen duodenalen Sekretionen (122);
   b) Steigerung der Darmmotilität (151); chronischer Gallemangel = chronische Obstipation.
   c) Alkalisierung des Darms, was die Tätigkeit des Pankreas- und Darmsafts erleichtert.
   d) Galle ist normalerweise steril und besitzt die Fähigkeit Pneumokokken aufzulösen (Phänomen von NEUFELD) und antiseptisch im Darm zu wirken.

Bei bakerieller Infektion verschiebt sich der pH-Wert der Galle (durch Zersetzung der organischen Gallesubstanzen) in alkalischer Richtung, das Puffersystem wird verändert durch die bakteriell verursachte Fäulnis der Galle. Die Veränderung des p_H-Werts gibt also über die Schwere der Galleinfektion eine zuverlässige Aufklärung.

VII. DIE AUSSCHEIDUNG EXOGENER STOFFE MIT DER GALLE

Die Geschwindigkeit der Ausscheidung von Farbstoffen mit der Galle wird bei Lebererkrankungen als Funktionsprobe verwendet. Manche dieser Farbstoffe erscheinen im Harn, wenn sie von der Leber nicht mehr eliminiert werden können. Je mehr Farbstoff im Harn erscheint, desto insuffizienter ist die Leber. Zur Diagnostik verwendet man Bromsulphalein oder Dijodtetrachlorfluorescin (rose bengale). Auch aromatische Verbindungen mit hohem Jodgehalt werden mit der Galle ausgeschieden und in der Gallenblase konzentriert. Diese Eigenschaften werden bei der Cholecystographie röntgenologisch ausgenutzt. Bestimmte Antibioticas, z.B. die Sulfonamide, werden vorzugsweise durch die Galle ausgeschieden.

VIII. DIE GALLENSTEINE

Gallensteine entstehen aus schwerlöslichen Gallenbestandteilen (wie Cholesterin und K-salzen), die sich mit anderen Stoffen der Galle (wie Bilirubin) zu Konkrementen zusammenfügen.

Beim Menschen gibt es hauptsächlich drei Formen von Gallensteinen:

1.) Die sogenannten reinen Cholesterinsteine: Sie sind groß, gelb, röntgenologisch nicht nachweisbar und kommen in Gallenblasen vor, die nicht entzündlich verändert sind. Sie haben ein geringes spezifisches Gewicht und bestehen zu 99 % aus Cholesterin mit Ca-Spuren.

2.) Die häufigsten Gallensteine sind die Cholesterin-Pigment-Kalksteine: Sie sind dunkel, erbsengroß und haben eine facettierte Oberfläche. Ihr Gehalt an Cholesterin und amorphem Ca-bilirubinat bzw. Ca-biliverdinat bestimmt ihre Farbe. Spez. Gew. 0,8 - 1,028.

3.) Besonders bei hämolytischem Ikterus durch den gesteigerten Hämoglobinzerfall wird die Bildung der Pigment-Kalksteine gefördert. Sie sind schwarz, durch ihren Gehalt an kleinen Mengen von Schwermetallen hart, und haben eine körnige Oberfläche. In der Zusammensetzung gleichen ihnen die rotbraunen Choledochussteine.

Mechanismus der Gallensteinbildung: Da Cholesterin den Hauptbestandteil der Gallenkonkremente beim Menschen darstellt, werden bei Stoffwechselzuständen, die mit erhöhter Cholesterinbildung verbunden sind (Diabetes, Gravidität, Adipositas) beson-

ders häufig Gallensteine beobachtet. Cholesterin ist in der Galle als kolloidales Sol enthalten, das durch die Gallensäuren stabilisiert wird. Das normale Verhältnis von Cholesterin zu Cholat beträgt 1:25. Wird es verschoben, so beginnt Cholesterin auszufallen. Entzündliche Veränderungen der Gallenblasenschleimhaut beschleunigen die Gallensäureresorption, womit wieder eine gesteigerte Labilisierung des in der Galle enthaltenen Cholesterinsols eintritt; entzündliche Vorgänge in der Gallenblase verursachen eine vermehrte Mucinausschüttung, die zu einem erhöhten Proteingehalt der Galle führt, das als "Kitt" für die Gallensteinkonkremente gilt. Auch die in der Galle enthaltenen Phosphatide halten das Cholesterin in Lösung. Ihre Verminderung trägt wie die unvollständige Entleerung der Gallenblase zur Steinförderung bei. Serumglobulin und Fibrinogen fördern das Ausflocken des Cholesterinsols der Galle. Besonders Krankheiten, bei denen das Verhältnis Albumin : Globulin in der Galle zugunsten des Globulins verschoben ist, gehen mit Cholelithiasis einher. Auffallend ist die Häufung von Gallensteinträgern bei alkoholischer Leberzirrhose (37). Hier kommen wahrscheinlich mehrere Faktoren zusammen: 1.) Gallerückstau auf dem Boden eines Ödems oder Spasmus des Sphincter ODDI; 2.) mangelhafte Entleerung der Gallenblase nach den Mahlzeiten und 3.) gesteigerte Hämolyse.

IX. GALLE - ZUCKER

Es wurde oben schon darauf hingewiesen, daß bei Diabetes durch die erhöhte Cholesterinbildung gehäuft Gallensteinleiden auftreten. CAIRELLA (25) stellte bei 20 Patienten mit Cholecystektomie eine Störung des Biorhytmus des Blutzuckers fest. Man sollte deshalb bei Gallekranken immer an das Vorliegen einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels denken (latenter Diabetes mellitus!). Bekanntlich ist bei chronischen Lebererkrankungen u. bei Lebercirrhose der Glucosetoleranztest gestört, die Serumglycoproteide und die Gesamtpolysaccharide dagegen erniedrigt. Bei Cholangitis sind die letzten beiden Faktoren erhöht.

Der Einfluß der Gallensäuren auf den Kohlenhydratstoffwechsel wurde besonders von den Japanern erforscht. FUZITA und FUZIWARA (59, 60) konnten zeigen, daß die durch Monosaccharide induzierte Bildung von Glycogen in der Leber durch Gallensäuren weiter gesteigert wird. Chol-Säure hat die gleiche Wirkung. Ihre glycogenetische Wirkung ist so stark wie die des Insulins; in der Muskulatur sogar noch stärker. Zum Adrenalin wirkt Chol-Säure auf den KH-stoffwechsel antagonistisch. Sie senkt die durch Glucose erzeugte experimentelle Hyperglycämie.

Die Glycogenolyse in der Muskulatur wird durch Gallensäuren gehemmt. Auch die Glycogenbildung in der Leber aus Fettsäuren und aus Hühnereiweiß wird durch Chol-Säure gesteigert. Im Kohlehydratstoffwechsel sind die Wirkungen der Gallensäuren offenbar insulinähnlich.

Nach neueren Untersuchungen (114) sollen die Gallensalze die Zuckerresorption im Darm hemmen. Diese Hemmung durch Natriumtaurocholat fiel besonders im oberen Dünndarm auf, wo der aktive Zuckertransport am stärksten ist. Andere Autoren fanden gleichzeitig den hemmenden Effekt von Gallensäuren auf die Absorption von Glucose, Leucin und von Acetaten im Darm der Ratte (120). Bei Versuchen in vitro stellten sie eine auffallende Hemmung des Glucosetransports fest; durch verschiedene Gallensäuren einschließlich der Taurochol-Säure bis zu 400 mg/100 ml. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von DAWSON und ISSELBACHER (38), die keinen Einfluß der konjugierten Gallensalze auf die Zuckerresorption feststellen konnten.

X. GALLE - SERUM

Interessant ist der Vergleich zwischen Galle und Serum, da sich aus Verschiebungen im Gehalt dieser Flüssigkeiten viele Krankheiten ableiten lassen.

Die Elektrolytzusammensetzung der Galle unterliegt vielen Schwankungen; sicher ist aber, daß die Galle isotonisch zum Plasma bleibt. Die Natrium- und Kaliumkonzentration der Galle kann mit der der extrazellulären Flüssigkeit verglichen werden, während die Ca-Konzentration in der Gallenblase besonders hoch ist (161). Vergleicht man die Ionenkonzentration von Lebergalle und Serum bei Gallefistelhunden, so stellt man fest, daß die Konzentration der anorganischen Kationen in der Galle höher, die des Chlorids niedriger ist als im Serum. Die Differenz zwischen der Summe der Kationen- und der Chloridäquivalenten wird im Serum vor allem durch Proteinat- und HCO_3-Anionen abgedeckt. Bei der Galle vorwiegend durch Gallensäure-Anionen und HCO_3^-. In höherer Konzentration im Blut liegen die Elektrolyte vor, (außer Bikarbonat und dem Natrium der Gallensalze), außerdem Glucose, Urease und die Aminosäuren. In höherer Konzentration in der Galle sind vorhanden: Gallensalze, Bilirubindiglucuronide, Penicillin und Farbstoffe, wie z.B. Bromsulphtalein.

	Na		K		Ca	
	mg-%	mÄq/l	mg-%	mÄq/l	mg-%	mÄq/l
Lebergalle	400	174	25,7	6,6	17,2	8,6
Blutserum	340	148	20,6	5,3	11,0	5,5

	Mg		Ci		Differenz: anorg. Kationen Cl in mÄq/l
	mg-%	mÄq/l	mg-%	mÄq/l	
Lebergalle	4,3	3,6	228	64	129
Blutserum	2,3	1,9	390	110	51

Der Lipidgehalt ist in Lebergalle und Serum etwa gleich (500-600 mg%). Es scheint, daß die Leber die Hauptquelle des Plasmacholesterins ist, d.h. des Plasmacholesterinesters. 90 % des Lebercholesterins liegen in freier Form vor; 2/3 des Serumcholesterins dagegen als Sterinester. Im Serum sind die Fette durch Verbindung mit Proteinen zu Lipoproteinen löslich gemacht, während in der Galle, einem fettreichen Milieu, die Proteine weniger reichlich vorhanden sind und überhaupt keine Rolle in der Löslichmachung der Fette zu spielen scheinen (75). J. WILDE und Mitarbeiter untersuchten dieses Problem mit der Elektrophorese genauer (163). Es wurde die Gesamteiweißbestimmung und die elektrophoretische Auftrennung von Proteinen, Glyco- und Lipoproteiden der Gallensäfte und Seren von 100 Patienten durchgeführt. Es zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Serum- und Galle- Pherogrammen, sodaß es möglich scheint, Gallen- und Serumeiweißen einen gemeinsamen Ursprung zuzuschreiben. Eine Vorfraktion und quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Fraktionen wiesen auf die direkte, aktive Beteiligung der Leberzellen bei der Bildung der Gallenproteide hin. Die sich zwischen Leber- und Blasengalle herausstellende Differenz läßt vermuten, daß sich in der Gallenblase Vorgänge abspielen, die die Eiweißzusammensetzung des Gallensafts beeinflussen. Andere Autoren (47) kamen praktisch auch zu dem Ergebnis, daß die Eiweißfraktionen der Galle und die Serumproteine die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit in der Papierelektrophorese zeigen. Bei Untersuchungen an Galle von Cholelithiasiskranken trat stets eine nachweisbare "Proteinocholie" auf, die nicht von Leberschäden stammen konnte, da alle Leberfunktionsproben normal waren. Da eine weitgehende Parallele zwischen den Relativprozenten der Galle- und Serumproteine besteht, kann man eine physiologische

Permeabilität am Hepaton für Serumeiweißkörper annehmen. Dafür sprechen auch die prozentual gleichbleibenden Eiweißfraktionen von Blasen- und Lebergalle. Die quantitative Abweichung der physiologischen Eiweißausscheidung in der Galle und ihre Bedeutung bei der Steingenese muß noch geklärt werden.

Vergleich der Relativ % von Galle- und Serumproteinen

3974/55	Albumin	α_1-Globulin	α_2-Globulin	β-Globulin	γ-Globulin
Blasengalle	56,5%	5,3%	9,8%	10,6%	17,8%
Blutserum	56,2%	4,9%	9,2%	10,5%	19,2%

Die Veränderung des Gehalts an Galle im Serum hängt davon ab, ob die Erkrankung die exkretorische oder parenchymatöse Funktion der Leber betrifft. Normalerweise wird weder im Serum noch im Urin Cholsäure nachgewiesen. RUDMAN (136) machte darauf aufmerksam, daß hauptsächlich von Kranken mit Verschlußikterus Cholsäure im Urin ausgeschieden wird, nicht aber bei der Mehrzahl der Fälle mit Laennec'scher atrophischer Leberzirrhose. Zu entsprechenden Ergebnissen kam man (156), als bei primärer biliärer Cirrhose und bei Verschlußikterus ein Anstieg der Gallensäuren bis zu 40 mg/100 mg Galle festgestellt wurde. OSBORN (117) fand einen ziemlich deutlichen Zusammenhang zwischen Gallensäure- und Serumbilirubinanstieg (r=0,71). Nach neuesten Versuchen an Ratten (71) wurde ausdrücklich noch einmal darauf hingewiesen, daß bei Stauung der Rückfluß aus den Gallewegen nicht nur in die Leberlymphe, sondern auch in das Blut der Leber erfolgt; wahrscheinlich so, daß die Galle in die Lebersinusoide übertritt. Darauf wies auch ROUILLIER (135) hin, der elektronenmikroskopisch zeigte, daß in der Rattenleber eine direkte Verbindung der Gallenkapillaren mit den Disse'schen Räumen und damit mit den Sinusoiden besteht.

Die Verteilung des Rückflusses in Blut und Lymphe kann allerdings quantitativ noch nicht angegeben werden. HARTH (71) nimmt an, daß auf Grund der arteriovenösen Differenzen mehr ins Blut rückfließt.

C. DIE BEZIEHUNG ZWISCHEN GALLE UND PANKREAS

I. POSTOPERATIVE STÖRUNGEN NACH EINGRIFFEN AM GALLENSYSTEM

An dem Krankengut der Chirurgischen Klinik rechts der Isar der Technischen Hochschule München wurde wiederholt festgestellt (103), daß besonders funktionelle und mechanische Störungen im Gallengangsbereich als Ursache für Erkrankungen des Pankreas angesehen werden können. Sehr eindrucksvoll scheint der Fall eines 43-jährigen Patienten zu sein, der seit 6 Jahren über kolikartige Magenschmerzen nach dem Essen, über Druck in Magen- und Lebergegend und über Sodbrennen klagte. Obstipation und Diarrhoe wechselten ab, und eine hochgradige Abneigung gegen Fett und Fleisch trat auf. Die Untersuchungen ergaben eine ausgesprochene Druckschmerzhaftigkeit im Mittel-und Schwanzteil des Pankreas, hyperacide Säurewerte und nach der Magenbreipassage die Diagnose einer Duodenitis. Bei der Cholecystografie zeigten sich Gallensteine, während Prostigmin- und Sekretintest zu erheblichem Diastaseanstieg im Blut führten. Beim Sekretintest waren Saftmenge und sämtliche Pankreasfermente vermindert, was eindeutig auf eine Pankreasaffektion hinweist.

Besonders auffällig ist der Prozentsatz an postoperativen Störungen von Seiten des Pankreas nach Eingriffen am Gallesystem. BERGER (12) gibt ihn mit 9 % an, während HESS 12,5 % ermittelte. Bei etwa 50 % der Pankreatitiden nach Galleoperationen lag eine Papillenstenose vor. Nach Choledochotomie traten sogar in 29 % der Fälle eine postoperative Pankreatitis auf, was deutlich macht, daß hauptsächlich die Gallengangserkrankungen die Entstehung einer Pankreatitis begünstigen (103). Umgekehrt wurde von MAURER im Verlauf von 5 Jahren an 75 akuten Pankreasnekrosen und schweren akuten Pankreatitiden in 66 % der Fälle Gallensteine festgestellt. Diese eindeutige Beziehung zwischen Galle und Pankreas veranlaßten, das Gallensystem und seine Beziehung zum Pankreas zu betrachten.

Häufigkeit der chron. Pankreatitis sek. nach Gallensteinleiden

Autoren	%
MALLEY-GUY u. Mitarbeiter 1962	28,9
HERMAN, DUNN, STRAEHLEY 1944-1955	50
HOWARD u. JORDAN 1960	43
KRUPP 1963	61,6
SALEMBIER u. MITARB. 1964	23,3
HESS 1961	23
KOURIAS u. PAPACHARALAMPOUS	94,2

Der Mensch produziert in 24 Stunden 1,5-3,0 l Pankreassaft, dagegen 1000-2000 ml Galle. Im Pankreassaft zeigt sich im Vergleich mit der Galle ein starker Anstieg von Na-bikarbonat. DREILING und JANOWITZ (49) stellten die Hypothese auf, daß das Pankreassekret anfangs an Salzen nur $NaHCO_3$ enthält, dem Blut isotonisch ist und in den Pankreasgängen verändert wird. Im ganzen sind aber heute immer noch die Unterschiede hinsichtlich Menge und Konzentration von HCO_3 zwischen Pankreassaft und Galleelektrolytfraktion ungeklärt. Wahrscheinlich wirkt ein endogenes Sekretin unter physiologischen Bedingungen, dessen Art und Ort seiner Wirksamkeit in Pankreas und Leber noch unklar sind (129). GOLDSTEIN und Mitarbeiter setzten Sekretintests bei Galle- und Pankreaskranken an und kamen zu dem Ergebnis (64), daß die mit der Duodenalsonde gewonnene Flüssigkeit von gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit chronischer Pankreatitis oder Pankreas-Ca. bedeutende Unterschiede in der Bikarbonatkonzentration aufwies.

Einbringen von Nahrung oder HCl ins Duodenum steigert den Pankreasfluß merklich, parallel dem Gallefluß, 30 ml 1/10n Salzsäure erzeugen im Hinblick auf die Pankreassekretion einen stärkeren Effekt als injiziertes Sekretin. Gibt man menschliche Galle als Reiz ins Duodenum, so tritt eine höhere Fermentkonzentration des produzierten Pankreassafts auf; besonders Amylase und Lipase werden erhöht. Auch Athyläther erzeugt im Duodenum einen ekbolischen Effekt, vor allem auf Amylase und Lipase. Nach mechanischer Dehnung des isolierten Duodenums steigt zwar die Sekretionsmenge des Pankreas, was aber ohne Einfluß auf die Konzentration der Fermente bleibt (154).

II. GALLEREFLUX ALS URSACHE DER PANKREATITIS

Oben wurde schon auf die Möglichkeit hingewiesen, daß durch dauernden Gallereflux in den Ductus pankreaticus eine Pankreatitis entstehen kann. Eine Gruppe von Wissenschaftlern (8) zeigte an Hundeversuchen, daß sowohl Galle, als auch Trypsin eine Pankreatitis verursachen, wenn sie ins Pankreas gelangen. Die uns interessierende Reaktion der Bauchspeicheldrüse auf die Galle bestand histologisch in einer sofortigen Koagulation von Teilen der Pankreaslobuli, aber eine deutlich entzündliche Reaktion konnte nicht festgestellt werden. Erst nach 24 Stunden erfolgten fettige Nekrose oder Hämorrhagie der nekrotischen koagulierten Zellen. Ein sicherer Grund für die durch die Galle erzeugte Koagulationsnekrose ist nicht bekannt. Es scheint, daß die Galle speziell im Pankreas einen stark cytotoxi-

schen Effekt entwickelt. Dem nicht pankreatischen Gewebe entsteht durch Galleinjektion kein Schaden. Nach der Gallegabe ins Pankreas wurde bis zu einer Stunde post injectionem keine erhöhte Aktivität im freien Pankreastrypsin festgestellt. Auch HANSSON und Mitarbeiter (69) bestätigten, daß der Reflux von Galle, d.h. die freie Gallensäure oder die hohe Konzentration von Dihydroxycholsäure, als wichtige Ursache einer Pankreatitis gelten kann.

Galle scheint außer ihrer Funktion als schwacher Aktivator der Proteasen auch noch die Fähigkeit zu besitzen, in vivo einen Schutz gegen die Selbstaktivierung der Protease zu bilden (3). ROBINSON und Mitarbeiter machten Versuche an lebenden Tieren (134), bei denen die ganze Galle durch das Pankreas geleitet wurde. Sie stellten im Gegensatz zu den obigen Befunden keine direkten Pankreasschäden fest. Es trat lediglich ein frühes Pankreasödem mit einigen interlobulären, entzündlichen Zellinfiltrationen und eine Erweiterung des Ductus pancreaticus auf. Die biochemischen Untersuchungen offenbarten, daß der Saft in der angelegten Darm-Pankreas-Fistel hohe Konzentrationen an aktiven proteolytischen Fermenten enthielt. Bei diesen Experimenten der direkten Pankreassondierung muß man hauptsächlich zwei Kritiken beachten: 1.) Das Pankreasgangepithel kann traumatisch geschädigt werden. Daraus kann ein Parenchymschaden entstehen, der eine wesentliche Rolle in der Genese der nach einer Reizinjektion entstandenen Pankreatitis spielen könnte. 2.) Die für diesen Untersuchungstyp nötigen Drucke sind gewöhnlich unphysiologisch, d.h. viel höher als die normal in vivo auftretenden, was gleichfalls zu Zellzerstörungen im Pankreasgang führen könnte. Allerdings zeigen ROBINSONs Versuche, daß das normale Pankreas einen beachtlichen Widerstand gegen Schädigungen zeigt, und daß trotz künstlich erzeugter pankreaticobiliärer Stase keine Läsionen an der Bauchspeicheldrüse gesetzt wurden.

III. GALLEERKRANKUNGEN - PANKREASAFFEKTIONEN

Durch die Häufigkeit der parallel auftretenden Galle- und Pankreaserkrankungen wird die enge Verbindung dieser beiden Organe offenbar. Es ist allgemein akzeptiert, daß Amylase und wahrscheinlich auch andere Pankreasenzyme oft in der Gallenblase von Patienten vorkommen, die an akuter Cholecystitis erkrankt sind. Von J. F. FOLEY und Mitarbeitern (55) wurden jetzt die umgekehrten Versuche der oben beschriebenen angestellt. Man beobachtete die Auswirkungen eines Rück-

flusses von Pankreasenzymen in die Leber, wie es in vivo bei Spasmus des Sphincter ODDI vorkommen kann. Es ergab sich nach der Infusion eines Galle-Trypsin-Gemischs ein hoher Anstieg des totalen Bilirubins, ein merklich höherer Wert der alkalischen Phosphatase und ein sofortiger Anstieg der Serumtransaminase. Histologisch zeigte die Leber einen Gallestau und einige örtliche Nekrosen der Leberzellen. Diese Befunde zeigen, daß der Reflux von Pankreassaft in die Leber wahrscheinlich eine Rolle in der ungeklärten Gelbsucht bei akuter Cholecystitis spielt. Sicher muß bei 20 % der Cholelithiasiskranken mit einer Sekretionsinsuffizienz des Pankreas gerechnet werden (99). Mit der Häufigkeit der Steinerkrankungen steigt auffallenderweise auch die Frequenz der chronischen Pankreatitiden (96). Außerdem treten bei Hepatitis und Cholangitis deutliche Pankreasdysfermentien auf, die mit großer Wahrscheinlichkeit für die Anzahl der Symptome bei chronischen und latenten Hepatopathien verantwortlich sind. Die besondere Häufung von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse bei Cholelithiasis ist bekannt (103). Da Gallensteine meist auf Grund einer Entzündung der Gallenblase entstehen, ist es auf jeden Fall möglich, daß auf kanaliculärem Weg durch Ascension infizierte Galle und Bakterien auch in dem Bauchspeichel übertreten. Liegt eine Cholelithiasis vor, dann drohen dem Pankreas auf drei Arten Gefahren:

1.) beim Gallensteinabgang durch Rückstau des Pankreassafts unter Druck und Entstehung eines Speichelödems im Pankreas;

2.) bei der Cholecystitis durch lymphogene Fortleitung der Entzündung in das Pankreas;

3.) bei der chronisch schleichenden Cholecystitis durch kanalikuläre Infektion des Bauchspeichels (s. o.).

Beim Abgang eines Gallensteins besteht die Gefahr, daß er die Papille verlegt und eine Speichelstauung des Pankreas verursacht. Als beste Behandlung einer akuten Pankreatitis, die zusammen mit Erkrankungen des Galletrakts auftritt, empfiehlt GLENN (63), vorerst mit der chirurgischen Behandlung abzuwarten. Das dem Pankreas durch eine Operation zugefügte Trauma ist so ausgeprägt, daß man in den letzten 2 Jahrzehnten Pankreasoperationen weitgehend vermieden hat.

Seit langem ist die Aktivierung der Lipase des Pankreas durch die Galle bekannt. MELCER (106), der die Wirkung pharmazeutischer Galleprodukte in dieser Richtung untersuchte, stellte fest, daß besonders Desoxy-Gallensalze einen sechsfachen Wirkungsanstieg der Pankreaslipase verursachen. Dagegen haben Dehydrocholate in vitro keinen Effekt.

IV. DIE FETTABSORPTION BEI GALLE- UND PANKREASERKRANKUNGEN

Bei Ausfall von Galle oder Pankreassaft ist die Fettabsorption sehr stark erniedrigt. Die Versuche von HEATH und MORRIS (77) zeigten eine ansehnliche Resorption von Fett in das intestinale Lymphsystem. Dieses Fett wird über den Ductus thoracicus dem Blut zugeführt. Gibt man Schafen Fett in den Magen, so wird es im Gegensatz zur duodenalen Verabreichung sehr langsam resorbiert. Die Freisetzung freier Fettsäuren aus Triglyceriden durch den Pankreassaft ist unter Anwesenheit von Ca-Ionen und Galle deutlich erhöht. Bei Schafen, deren Galle durch eine Fistel abgeleitet wurde, fällt die Fettkonzentration in der intestinalen Lymphe schnell ab und ist nach 10 Stunden niedriger als in der Plasmakonzentration. Oral zugeführtes Maisöl und Tripalmitin wird von Tieren ohne Pankreassaft und Galle stark vermindert resorbiert.

Patienten mit fortgeschrittener Pankreaserkrankung und Steatorrhoe können eine ausgeprägte Malabsorption für Fett entwickeln. CHEY und Mitarbeiter untersuchten dieses Phänomen durch Gabe von radioaktiv markierten Triolein- und Oleinsäuren. Fast alle Patienten zeigten eine sehr schlechte Fettverdauung, was durch anormale Ergebnisse im Carotinladungstest noch unterstützt wurde. Eine Pankreasersatztherapie behob die Beschwerden. Wahrscheinlich spielt das Pankreas eine bezeichnende Rolle in der Ölsäureabsorption beim Menschen.

Erstaunlich mutet uns die Tatsache an, daß bei cholecystektomierten Tieren eine statistisch significant gesteigerte Fettresorption festgestellt werden kann (62). Man bewies, daß dieser Unterschied nicht etwa einer Beschleunigung der Magenentleerung zuzuschreiben ist, da bei cholecystektomierten Tieren eher eine Verzögerung dieses Vorgangs deutlich wird. KRONDL (89) geht sogar so weit zu sagen, daß die Gallenblase möglicherweise nur eine kleine Rolle in der Fettresorption spielt. Bei Cholecystektomierten kommt weder eine Erhöhung der Nahrungslipämie, noch der Ausscheidung von Fett im Stuhl vor. Offensichtlich beeinflußt die Entfernung der Gallenblase die Resorption von Butterfett und Olivenöl nicht, und daraus kann geschlossen werden, daß eine gute Entleerung der Gallenblase nicht unbedingt wesentlich für die Resorption dieser Fettypen beim Menschen ist.

V. DIE FETTVERDAUUNG NACH PANKREASTEILRESEKTION

Anders dagegen liegen die Befunde nach Pankreatektomie und Pankreasteilresektion. Es wird vermehrt Fett im Stuhl ausgeschieden, und ein induzierter Diabetes tritt auf. Medikationen mit Methionin und Pankreon brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Erst nach Gallegabe, auch nach Verabreichung einer emulgierenden Lösung, trat eine Aufspaltung des Fetts, d.h. eine bessere Verdauung für Lipide ein. Nach Pankreatektomie ist den Patienten trotzdem keine ausreichende Nahrungsresorption mehr möglich, wenn auch nach Verabreichung von Galle eine bessere Regulation der Darmfunktion einzutreten scheint. GRAVESEN warnt deshalb vor der Pankreatektomie und zu großer Pankreasteilresektion (65).

VI. GALLE ALS REIZ FÜR DIE PANKREASEKRETION

DEBRAY und Mitarbeiter (42) beobachteten die Wirkung eines Gallenblasenextrakts auf die Pankreassekretion. Der Anstieg in der Menge des Bauchspeichels, in seinem Gehalt an Proteinen und Amylase ist sehr gering. Es tritt nur eine Verdünnung des Pankreassafts ein, d.h. die Menge nimmt geradlinig zu, während der Protein- und Amylasegehalt abnimmt. Gallensalze haben, wenn überhaupt, dann nur wenig Wirkung auf die Pankreassekretion (Steigerung max. bis zu 45 %). Dagegen zeigen sie bei sekretinstimulierter Pankreassekretion eine bedeutende Vermehrung (bis 577 %). Der Anstieg in der Pankreassekretion soll mit einem Blutdruckabfall einhergehen (150), was DEBRAY aber nicht bestätigen konnte (42).

Nach i.v.-Injektion von Pankreozymin tritt zwar eine gesteigerte Pankreasenzymabgabe auf, aber gleichzeitig auch eine vermehrte Galleausschüttung. Möglicherweise ist deshalb die gesteigerte Pankreasfunktion auch auf die Wirkung der Blasengalle im Duodenum zurückzuführen. Bei Pankreaserkrankungen mit hohem Gallefluß tritt trotz hohem Gallegehalt eine stark eingeschränkte Sekretion von Lipase, Trypsin, Amylase und Saftmenge auf. Bei Fehlen von Galle im Duodenum entsteht nach Sekretingabe eine erhebliche Steigerung der Pankreassaft- und Bikarbonatabgabe, wobei die Enzymausscheidung aber fast unverändert bleibt. Diese Erkenntnisse zeigen, daß das Sekretin eine spezifische Wirkung auf die hydrokinetische Funktion des Pankreas hat.

Galle im Duodenum hat eine sekretionssteigernde Wirkung besonders auf die Abgabe der fett- und eiweißspaltenden Enzyme. Ihre Bildung ist praktisch eine der wichtigsten Funktionen des exkretorischen Pankreas, und ihre Verdauungswirkung hängt eng mit der Galle zusammen (56). Für die Verdauung scheint die Galle im Duodenum erstens optimale Bedingungen für die Wirkung der Verdauungsenzyme zu schaffen und zweitens eine Steigerung der Enzymsekretion selbst hervorzurufen.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Vordergrund der Arbeit standen die pathologischen Veränderungen nach Erkrankungen und operativen Eingriffen am Gallensystem.

Nach Besprechung der Anatomie der Gallenblase wird insbesondere auf Aufbau und Histologie des Sphincter ODDI hingewiesen. Es wird diskutiert, ob der Sphincter ODDI ein autonomer Schließmuskel ist oder seine Tätigkeit von der Motilität des Duodenums abhängt.

Im Abschnitt der Physiologie werden Füllung und Entleerung der gesunden Gallenblase verglichen mit ihrer kürzeren Kontraktionszeit beim Ulcuskranken und Vagotoniker. Nach Besprechung der humoralen (Cholecystokinin-Anticholecystokinin), nervösen und pharmakologischen Beeinflussung der Motilität der Gallenblase, wird auf ihre Konzentrationsfähigkeit und Absorptionsfunktion eingegangen, sowie auf die Veränderungen dieser Funktionen in pathologischen Verhältnissen. So ist z.B. die Cholesterinresorption bei Gallestauung im ductus choledochus stark erhöht, was dem klinischen Bild einer Störung des Fettstoffwechsels mit Arteriosklerose und Gallenbeschwerden entspricht.

Die sekretorische Tätigkeit der Gallenblase besteht in der Produktion von Mucin, das für die Eukolloidalität der Galle von großer Bedeutung ist. Wird sie bei Leber- und Galleerkrankungen gestört, so tritt eine Dysproteinocholie auf, und die Möglichkeit der Gallensteinbildung durch Ausfällung vergrößert sich.

Nach dem Vergleich der Druckverhältnisse im Gallensystem, werden die klinischen Auswirkungen bei Drucksteigerung beschrieben. (Kolik, Ikterus und akute Pankreasnekrose).

Im zweiten Hauptteil wird auf den Mechanismus der Galleproduktion in der Leber und seine Beeinflussungsmöglichkeiten durch Sekretin, Gallensäuren und Choleretica eingegangen. Gallesekretionsstörungen bei verschiedenen Lebererkrankungen werden verglichen. Die Zusammensetzungen von Leber- und Blasengalle und der nach Choleceptektomie auftretenden"weißen Galle" werden gegenübergestellt und die mengenmäßigen Veränderungen der einzelnen Gallebestandteile bei Leber-Galle-Erkrankungen beschrieben. So ist z.B. der Biliverdingehalt der Galle bei Glycogenmangel der Leber vermehrt, denn die Leber reduziert unter physiologischen Umständen große Mengen Biliverdin zu Bilirubin.

Die Galle-Fett-Komplexbildung zur Resorption von Cholesterin und Lecithin, die Physiologie des Cholesterinstoffwechsels und die Aufgabe der Gallensäuren in der Verdauung sind Themen der weiteren Kapitel. Wird durch Anlegen einer externen Gallefistel der normale enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren unterbrochen, wie z.B. bei der T-Rohr-Drainage nach KEHR nach Choledochotomie, dann wird 12 mal mehr Gallensäure synthetisiert als unter physiologischen Verhältnissen. Die Gallensalze fördern die Ca-Resorption und bilden bei der Fettresorption im Dünndarm mit den Fetten sog. Mizellen, d.h. polyionische Aggregate, in denen das Fett wasserlöslich ist.

Nach einer kurzen Zusammenstellung der Rolle der Galle in der Verdauung werden die Ursachen der Gallensteinentstehung besprochen. Die erhöhte Cholesterinbildung bei Diabetes verursacht oft eine Cholelithiasis; besonders japanische Autoren behaupten, daß die Gallensäuren im Kohlehydratstoffwechsel insulinähnlich wirken.

Beim Gegenüberstellen der Bestandteile von Lebergalle und Blutserum, wird darauf hingewiesen, daß in der Elektrophorese die Proteine der beiden Säfte gleiche Wanderungsgeschwindigkeiten zeigen.

Die Galle von Cholelithiasiskranken weist immer eine Proteinocholie auf, die, wenn sie nicht von Leberzellschäden stammt, eine physiologische Permeabilität am Hepaton für Serumeiweißkörper annehmen läßt. Es werden die Veränderungen des Gallegehalts im Serum bei verschiedenen Lebercirrhosen und beim Ikterus verglichen. Bei Stauung in den Gallenwegen erfolgt der Rückfluß nicht nur in die Leberlymphe, sondern auch in das Blut der Leber.

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit wird die Beziehung zwischen Galle und Pankreas betrachtet. Es fällt auf, daß besonders funktionelle und mechanische Störungen im Gallengangsbereich die Ursache von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse sind. Nach operativen Eingriffen am Gallesystem treten in 9 - 12 % der Fälle Pankreaserkrankungen auf. Bei etwa 50 % der Pankreatitiden nach Galleoperationen lag eine Papillenstenose vor. Nach Choledochotomie muß sogar in 29 % der Fälle mit einer postoperativen Pankreatitis gerechnet werden. Auffallend ist die Feststellung, daß in 66 % der akuten Pankreasnekrosen und akuten Pankreatitiden Gallensteine festgestellt wurden.

Nach den Möglichkeiten zur Vermehrung der Pankreassekretion wird der Gallere-

flux als Ursache der Pankreatitis diskutiert. Galle erzeugt nach 24 Stunden im Pankreas Hämorrhagie und Koagulationsnekrose. Fließt dagegen Pankreassaft in die Leber zurück, so entstehen örtliche Nekrosen der Leberzellen, was eventuell eine Rolle in dem ungeklärten Ikterus bei akuter Cholecystitis spielt.

In 20 % der Gallenleiden tritt eine sekundäre Pankreatitis auf. Liegt eine Cholelithiasis vor, dann droht dem Pankreas auf drei Wegen Gefahr:

1.) beim Gallensteinabgang durch Rückstau des Pankreassafts unter Druck und Entstehung eines Speichelödems im Pankreas.

2.) bei der chronischen Cholecystitis durch lymphogene Fortleitung der Entzündung in die Bauchspeicheldrüse.

3.) bei der chronisch-schleichenden Cholecystitis durch kanaliculäre Infektion des Pankreassafts.

Außerdem ist bei Gallestau, der meist durch Cholelithiasis verursacht wird, bald eine Pankreasdysfermentie zu erwarten, weil die Galle die Lipase des Pankreas aktiviert.

Nach Cholecystektomie ist die Fettresorption als normal anzusehen. Bei Cholecystektomierten kommt praktisch weder Erhöhung der Nahrungslipämie noch Fettausscheidung im Stuhl vor, die z. B. nach Pankreasteilresektionen häufig ist.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) AFFOLTER, H., Piller M., Gubler A.
Gastroenterologia 101:247-258, 1964

(2) AHRENS, R., Hartmann F.
Kli. Wo. 30, 5/6 103 - 105, 1. Febr. 1952

(3) ANDERSON M.C., Mehn W.H., Method H.L.
Ann. Surg. 151+ 379-390, 1960

(4) ASANG E.,
Langenbecks Arch. klin. Chir., 293 : 645 - 670, 1960

(5) ASANG E., Maurer G.
Med. Mschr., 12: 782-787, 1960

(6) BANI G., Bani U., Borelli P., Ricci G., Soccorsio F., Urbinati G., Vecchi L.
Epatologia (Roma) 9: 107 - 108, 1963

(7) BAKER R. D., Searle, G. W.
Proc. Soc. Exp. Biol. - 105: 521, 1960

(8) BECK I. T.
Gastroenterologia 46 : 531 - 542, Mai 1964

(9) BEHER W. T., Baker G. D.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 98 : 892 - 894, 1958

(10) BELL R. G., Hsia S. L., Matschiner J. T., Doisy E. A. jr., Elliot W. H., Thayer S. A., Doisy E. A.
J. of Biol. Chem. - 240, 3 : 1054 - 1058, März 1965

(11) BENGMARK, S., Ekdahl P. H., Olsson R.
Gastroenterologia 99 : 327 - 335, 1963

(12) BERGER H. J.
Med. Welt 17 : 2551 - 2552, 19. Nov. 1966

(13) BERG H., Layne G.
Amer. J. Physiol. 4, 1950

(14) BERGSTRÖM S., Danielsson K.
Acta Physiol. Scand. 43 : 1 - 7, Juli 1958

(15) BONGIOVANNI A.M.
J. of Clin. Endocrinol. and Metabol. 25,5 : 678 - 685, Mai 1965

(16) BORGSTRÖM, B., Dahlquist A., Lundh G., Sjövall J.
Gastroenterology 45 : 229 - 238, Aug. 1963

(17) BORGSTRÖM, B., Dahlquist A., Lundh G., Sjövall J.
J. Clin. Invest. 36 : 1521, 1957

(18) BORGSTRÖM B., Dahlquist A., Lundh G., Sjövall J.
Gastroenterology 3 : 315, 1962

(19) BOUCHIER I.A.D., Cooperband S.R.
Gastroenterology 49, 4 : 359, 1965

(20) BOUCHIER I.A.D., Cooperband S.R., Baroukh M., El Kodsi M.
Gastroenterology 49,4 : 352

(21) BRAUER R.W.
Gastroenterology 34 : 1021, 1958

(22) BRISCO A.M., Ragan Ch.
Amer. J. of Clin. Nutrition, 16,3 : 281 - 286, 1965

(23) BROOKS, F.P., Manfredo H.
Amer. J. of Gastroenterology 42 : 42 - 46, Juli 1964

(24) CAHEN R., Clavel J., Pessonnier A.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 129, 3-4 : 319 - 329, 1963

(25) CAIRELLA M., Fanelli V., Sammartino V., Vecchi L.
Epatologia (Roma) 8 : 575 - 586, 1962

(26) CAROLI J, Plessier J, Plessier B.
Arch. des Mal. de l'App. digest. 49,2, 1960

(27) CHARBONNIER A.
Epatologia 7 : 391 - 400, 1961

(28) CHENDROVITCH J.
La Presse Medicale 71, 54 : 2645 - 2648, Dez. 1963

(29) CHENDROVITCH J., Phocas E., Rauturau M.
Amer. J. Physiol. 205 : 863 - 867, 1963

(30) CHEY W., Harry M. D., Shay M. D., O'Leary D. K.
Gastroenterology 45 : 196 - 202, Aug. 1963

(31) CLAUSEN J., Kruse I., Dam H.,
Scandinavian J. of Clinical and Laboratory Investigation 17, 4 : 325 - 335, 1965

(32) CRENA A., Benzi, G, Berté F.
Arch. Intern Pharmacodyn. 137, 307 - 317, 1962

(33) COOK, D. L., Lawler C. A. Calvin D. M., Green D. M.
Amer. J. Physiol. 171 : 62, 1952

(34) CUVELIER M. R.
Arch. Mal. Appar. dig. 47 : 983 - 985, 1958

(35) DANIELSSON H.
Amer. J. of Clin. Nutrition 12 : 214 - 219, 1963

(36) DANIELSSON H., Eneroth P., Hellstrom K., Sjövall J.
J. Biol. Chem. 237 : 3656, 1962

(37) DAVIDSON J. F.
Amer. J. med. Sci. 244 : 703 - 705, 1962

(38) DAWSON A. M., Isselbacher K. J.
J. Clin. Invest. 39 : 730, 1960

(39) DAWSON A. M., Isselbacher K. J.
J. Clin. Invest. 39 : 150, 1960

(40) DEBRAY Ch., Cachin M., Noix M., Pergola F.
Soc. Nat. Franc. Gadtroenterol. Presse Med. 168, 8, 1958

(41) DEBRAY Ch., Hardouin J-P., Fablet J.
Thérapie 15, 1040 - 1041, 1960

(42) DEBRAY Ch., Hardouin J-P., Fablet J.
Gastroenterologia 97 : 137 - 148, 1962

(43) DELCOURT, Voordecker, Wettendorf (Brux.)
Revue intern. d'Hépatologie 12 : 1019 - 1031, 1962

(44) DESSI P., Pellegrini R.
Kli. Wo. 35, 1 : 34 - 37, 1957

(45) DIAMOND J. M.
J. Physiol. (London) 161 : 474, 1962

(46) DIAMOND J. M.
J. Physiol. (London) 161 : 504, 1962

(47) DIETRICH K. F., Stumpf W.
Kli. Wo. 373 - 375, 1956

(48) DOUBILET M. D., Fishman L., N. V.
Amer. J. Gastroenterology 35 : 499 - 511, 1961

(49) DREILING D. A., Janowitz H. D.
Proceedings of the World Congress of Gastroenterology, Washington D. C.: Williams and Wolkins Co., 1959

(50) DUKAY A. C., Webster D. R., Skoryna S. C.
Surgical Forum 13 : 346 - 347, 1962

(51) ENGSTRAND L.
Acta Chir. Scandinav. Suppl. 146, 1949

(52) EKWALL P., Fontell K., Norman A.
Acta Chem. Scand. 11 : 190 - 192, 1951

(53) FELISATI D., Bastianni L., Giudici G.
Minerva Gastroenterologica Vol9, 1, Jan. - März 1963

(54) FLASCHENTRÄGER B., Lehnartz R.
Physiologische Chemie II, 2a, Springer-Verlag Berlin - Göttingen-Heidelberg, 1956

(55) FOLEY J., Ellison E.
Arch. Surg. (Chicago) 88 : 589 - 595, April 1964

(56) FORELL M. M., Stahlheber H., Scholz F.
Deut. Med. Wschr. 25 : 1128 - 1132, Juni 1965

(57) FRITZ, E. Brooks F. P.
Amer. J. Physiol. 204 : 825 - 828, 1963

(58) FULTON J. F.
Textbook of Physiology W. B. Saunders Comp. Philadelphia and London 17th Edition, 1956

(59) FUZITA
J. Biochem. Jap. 12, 383, 1930

(60) FUZIWARA
J. Biochem. Jap. 15, 181, 1932

(61) FUZIWARA
Biochem. Ztschr. 248, 264, 1932

(62) GINTER E., Bobek P., Blazek Z., Cerven J.
Gastroenterologia 99 : 301 - 309, 1963

(63) GLENN F., Frey Ch.
Annals of Surgery 160 : 123 - 136, Okt. 1964

(64) GOLDSTEIN
Arch. intern. Med. (Chicago) 114 : 124 - 131, Juli 1964

(65) GRAVESEN K. J.
Amer. J. of Digest Dis. 7 : 473 - 483, Mai 1962

(66) HAMASAKI K.
Nissin-Igaku, Japan 44 : 493, 1957

(67) HANGOS G. (Bud.)
Acta Med. Hung. XXI 135 - 140, 1965

(68) HANSARD S. L., Crowder H. M.
J. Nutrition 62 : 325, 1957

(69) HANDSON K., Lundh G., Stenram U., Wallerström A.
Acta Chir. Scand. 126 : 337 - 345, 1963

(70) HARGREAVES T., Lathe G. H.
Nature 200 : 1172 - 1176, 1963

(71) HARTH O., Waldeck F.
Pflügers Archiv 283 : 68 - 74, 1965

(72) HARTMANN F., Kohl E.
Kli. Wo. 29/30, 500 - 503, Aug. 1950

(73) HASLEWOOD G. A. D.
Gastroenterology 35 : 178 - 193, 1955

(74) HASLEWOOD G. A. D.
Gastroenterology 49; 1 : 6 - 11, 1965

(75) HAUTON J.C., Greusard C., Drap M-J., Sarles H.
Arch. des Mal. de l'app. digest. et de la Nutrition, Paris 54, 3:229 - 237, 1965

(76) HEATH T.H., Morris B.
Quart. J. Exp. Physiol. 47 : 157, 1962

(77) HEATH T.H., Morris B.
British J. of Nutrition 17 : 465 - 473, 1963

(78) HEFTMANN E., Weiß E., Miller H.K., Mosettig E.
Arch. Biochem. 84 : 324, 1959

(79) HEILMEYER L.
Lehrbuch der Inneren Medizin, Freiburg 1955

(80) HESS W.
Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas, Stuttgart 1961, Georg Thieme-Verlag

(81) HOENIG V., Streda M.
Gastroenterologia 99 : 113 - 117, 1963

(82) HOLT S.J., Hicks R.M.
J. biophys. Biochem. Cytol. 11 : 47, 1961

(83) HOPPE-SEYLER F.
Physiologische Chemie Bd. 2, s. 302, Berlin 1878

(84) JONSON G., Sundman L., Thulin L.
Acta Physiol. Scand. 62 : 287 - 290, 1964

(85) JORDAN P.H.
Amer. J. of Surgery 107/2, Febr. 1964

(86) KNEDEL M., Neikes K.
Verh. dtsch. Ges. Verdgskrkh. 3 : 290 - 294, 1956

(87) KORANSKI W., Thiele U.
Kli. Wo. 33, 27/28 : 666 - 668, Juli 1955

(88) KOURIAS B., PAPACHARALAMPOUS N.
Der Chirurg 37, 1 : 11 - 16, Jan. 1966

(89) KRONDL A., Vavrinkova H., Michalecc C. (Prag)
J. of the Britisch Soc. of Gastroenterology 5 : 607 - 609, 1964

(90) KÜHN H.A.
Hippokrates 1, 1 - 7, 1964

(91) KUROYANAGI Y., Chiles T., Necheles H.
Amer. J. of Physiology 203 : 241 - 242, 1962

(92) LACK, L., Weiner J.M.
Amer. J. Physiol. 200 : 213, 1961

(93) LACK L., Weiner J.M.
Fed. Proc. 22 : 1134 - 1338, 1963

(94) LANDOIS-ROSEMANN
Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 28. Aufl. Verlag Urban und Schwarzenberg München-Berlin, 1960

(95) LAPORTE J.C., Trémolières J.
Comptes Rendues des Séances de la Soc. de Biologie 158,5 : 871 - 974, 1964

(96) LATASTE J., Docquier J.
Fresse méd. 70 : 2413 - 2416, 1962

(97) LESTER R., Schmid R.
New Engl. J. Med. 269 : 178 - 182, 1963

(98) LICHTMANN S.S.
Diseases of the Liver, Gallbladder and Bile Ducts.
Les and Febiger, Philadelphia 1949

(99) LINDENSCHMITT T.
Kli. Wo. 34, 19/20 : 544 - 545, Mai 1956

(100) LOEWENHARDT K.
Fortschr. Röntgenstr. 93, 2 : 259, 1960

(101) LOZZIO B., Rodriguez Garay E., Royer M.
Gastroenterologia 101 : 150 - 162, 1964

(102) MAGEE D.F. (seattle, Wash.) Gastro-Intestinal Physiology. By Ch.C. Thomas Springfield, Ill. USA 1962

(103) MAURER G., Asang E.
Med. Klin. 55, 16 : 630 - 635, April 1960

(104) MAURER G.,
Langenbecks Arch. f. klin. Chirurgie, Band 316 : 294 - 308, 1966

(105) MAURER G.
XIX Congres de la Soc. Internat. de Chir. Dublin 2.-9.Sept. 1961

(106) MELCER, I., Lazo-Wasem E.A.
J. Pharm. Sci. 53 : 680 - 682, Juni 1964

(107) MENDIOROZ
Ann. Fac.Med. Montevideo SP 48 : 88 - 96, 1963

(108) MENGUI R.B., Hallenbeck J.L., Bollmann J.N., Grindley G.A.
Surg. Forum VI, 359, 1956

(109) MESTER E.,
Zentralbl. f. Chir. 8 : 249 - 257, 1966

(110) NECHELES H.
Amer. J. of Gastroenterology 40 : 148 - 153, Aug. 1963

(111) NICOLAESCU R.
Acta Physiol. Scand. 22 : 260, 1957

(112) NOLL H.
Biochem. Zeitschrift, Bd. 324, 6 - 18, 1953

(113) NORMAN A.
Acta Chem. Scand. 8 : 1098, 1954

(114) NUNN A.S., Baker R.D., Searle G.W.
Life Sciences 9 : 646 - 450, 1963

(115) OLSON J.A.
J. Biol. Chem. 236 : 349, 1961

(116) ORZECHOWSKI G.
Medizin und Ernährung 5, 7 : 154 - 158, 1964

(117) OSBORN E.C., Wooton J.D.P., da Silva L.C., Sherlock S.
Lancet 2 : 1049 - 1053, Dez. 1959

(118) PAGNI M.G., Cagianelli M.A., Panesi M.
Il Fegato 3 : 72 - 85, 1957

(119) PARAF A., Masselot G.
Les Cahiers du College de Med. des Hopitaux de Paris 5 : 221 - 224, 1964

(120) PARKINSON T. M., Olson J. A.
Life Sciences 6 : 393, 1963

(121) PARLIERI G., Jura A., Acciari T.
IX. Giornale Mediche di Montecatini, 18.-19. Mai 1957

(122) PAVEL J.
Die Gallenblase und die ableitenden Gallenwege Edit. Med. Bukarest, VEB Gust. Fischer-Verlag, Jena 1962

(123) POPPER H., Schaffner F.
Ann. Intern. Med., 59 - 674, 1963

(124) PREISIG R., Cooper H. L., Wheeler H. O.
J. Clin. Invest. 41 : 1152 - 1162, 1962

(125) POHL R.
Fortschr. Röntgenstr. 93, 2 : 257, 1960

(126) RABL R.
Acta hepato-splen. Stuttg. 9 : 16 - 22, 1963

(127) RAGAN C., Briscoe A. M.
J. Clin. Endocrinol. 24 : 385, 1964

(128) RAMORINO M. L., Colagrande C., Monti G., Sisti P.
Arch. ital. Mal. Appar. digest. 27 : 403 - 432, 1960

(129) RAZIN E., Feldmann M. G., Dreiling D. A.
J. of the Mount Sinai Hosp. 32 : 42 - 50, Febr. 1965

(130) REIN H., Schneider M.
Physiologie des Menschen, Köln 1960

(131) REINHOLD J. G., Wilson D. W.
Amer. J. Physiol. 107 : 378, 1934

(132) RITTER U.
Kli. Wo. 39, 16 : 821 - 827, Aug. 1961

(133) RITTER U.
Med. Klin. 58 : 716 - 719, 1963

(134) ROBINSON T. M., Dunphy J. E.
Jama 183 : 530 - 533, Febr. 1963

(135) ROUILLIER C.
Acta Anat. (Basel) 26 : 94, 1956

(136) RUDMAN D., Kendall F.E.
J. Clin. Invest. 36 : 530 - 542, 1957

(137) SALMON-MALEBRANCHE A.R.
Presse med. 71 : 715 - 716, März 1963

(138) SAPISOCHIN E., Bersten H.
Prensa Med. Argent. SP 50 : 3382 - 3397, Dez. 1963

(139) SIPERSTEIN M.D., Chaikoff I.L.
J. Biol. Chem. 198, 93 : 104, 1952

(140) SJOVALL J.
Acta Physiol. Scand. 46 : 339 - 345, 1959

(141) SJOVALL J.
Clin. Chim. Acta 5 : 33 - 41, 1960

(142) SCHACHTER D., Dowdle E.B., Schenker H.
Amer. J. Physiol. 198 : 275 - 279 , 1960

(143) SCHACHTER D.
Med. Clin. of North Amer. 47 : 621 - 628, 1963

(144) SCHAFFNER F.
Amer. J. Dig. Dis. 10 : 99 - 115, Febr. 1963

(145) SCHINZ R.H., Baensch V.E., Fridl, E., Uehlinger E.
Lehrbuch der Röntgendiagnostik, G. Thieme-Verlag Stuttg. 1952

(146) SPELLBERG M.A.
Diseases of the Liver, Verlag Grune and Stralten New York, 2. Aufl. 1954

(147) SPERBER J.
Pharmacol. Reviews 11 : 109 - 134, 1959

(148) TENNENT D.M., Hashim S.A., Van Itallie T.B.
Fed. Prov. 21 : 77 - 80, Juli 1962

(149) THOMAE K.
Physiologie und Pathologie der Gallenwege, 1965

(150) THOMAS J.E.
The External Secretion of the Pancreas, Springfield Ill. p. 76 - 77, 1950

(151) THORNER R.S.
Amer. J. Roentgenol. 74 : 1096 - 1122, 1955

(152) THUREBORN E.
Acta chir. Scand. Suppl. 303, Stockholm 1962

(153) TIBA H.
Tohoku J. Exp. Med. 52 : 103, 1950

(154) TURAI M.M., Ciurel M., Capatina J. (Bukarest)
Arch. des Mal. de l'App. Digest et de la Nutrition 53
6 : 685 - 696, Paris Juni 1964

(155) USUI T., Yamasaki K.
J. of Biochemistry, Tokyo 55, 6 : 593 - 598, 1964

(156) VAN ITALLIE T.B. Hashim S.A.
Med. Clin. N. Amer. 47: 629 - 648, 1963

(157) VONK H.J.
Ergebnisse der Enzymforschung Bd. VIII, S. 55

(158) WALDECK F., Harth O.
PFLÜGERS ARCHIV 283 : 56 - 67, 1965

(159) WALLRAFF J.
Kli. Wo. 38, 20 : 1052 - 1056, Okt. 1960

(160) WERLE E., Tauber K., Hautenbach W., Forell M.M.
Münch. med. Wschr. 100 : 1265, 1958

(161) WHEELER H.O., Ramos O.L.
J. Clin. Invest. 39: 161 - 170, 1960

(162) WHEELER H.O.
Med. Clin. N. Amer. 47 : 607 - 620, 1963

(163) WILDE J. Thümmel I.
Acta Hepato-splen. 12, 5 : 304 - 311, Sept. - Okt. 1965

(164) DE WITT S, Goodman M.
Med. Clin. N. Amer. 47, 649 - 661, 1963

(165) WOLF H.
Wiener Med. Wschr. 113 : 634 - 638, Aug. 1963

(166) WRIGHT S.
Applied Physiology, 9. Aufl. Middlesex Hospital Med. School
Jan. 1952

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Georg MAURER für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung meinen herzlichen Dank auszusprechen. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Hans EVERKE für die guten Ratschläge und Hinweise bei der Entstehung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 15. Juli 1942 wurde ich, Sigrun T. Ehrly, als 4. Kind des praktischen Arztes Dr. med. Emil Ehrly und seiner Ehefrau Elly, geb. Krebber, in Hessheim/Pfalz geboren. Ab September 1948 besuchte ich die Volksschule meines Heimatdorfes und trat anschließend in das Realgymnasium für Mädchen in der Kreisstadt Frankenthal ein. Ich setzte meine Schulzeit im Staatl. Neusprachl. und Naturwissenschaftl. Gymnasium der selben Stadt fort und bestand dort am 24. Februar 1961 die Reifeprüfung mit dem großen Latinum.

Nach zweimonatigem Krankenpflegedienst im Städtischen Krankenhaus Frankenthal, begann ich im Sommersemester 1961 das Medizinstudium an der Universität Heidelberg und legte dort im Februar 1962 das Vorphysikum ab. Drei Semester später bestand ich am 24. Oktober 1963 das Physikum an der Universität Mainz.

Nach dem ersten klinischen Semester in Heidelberg famulierte und studierte ich im Sommersemester 1964 in Lausanne in der Schweiz. Anschließend arbeitete ich auf der Chirurgischen Station des Hüttenkrankenhauses in Neunkirchen/Saar und setzte mein Studium ab Wintersemester 1964/65 in München fort, wo ich von 1.3. - 15.4. 1966 in der II. Medizin. Universitätsklinik famulierte.

Am 4. Januar 1967 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Seit dem 1. März 1967 arbeite ich als Medizinalassistentin in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses rechts der Isar in München.